



**Linee guida**

# **TUMORE DEL TESTICOLO**



**Coordinatore:** Giovanni Rosti

**Segretario Scientifico:** Ugo De Giorgi

**Estensori:**

Giuseppe Luigi Banna,  
Umberto Basso,  
Maurizio Colecchia,  
Nicola Nicolai,  
Silvia Palazzi,  
Giovannella Palmieri,  
Paolo Pedrazzoli,  
Cosimo Sacco,  
Roberto Salvioni,  
Ivan Matteo Tavolini,  
Paolo Zucali

**Referee AIRO** Filippo Bertoni

**Referees AIOM** Franco Morelli,  
Teodoro Sava

## Indice

1. Introduzione .....	4
2. Dati epidemiologici e fattori di rischio .....	4
3. Inquadramento diagnostico .....	5
3.1 Diagnosi .....	5
3.2 Stadiazione clinica.....	6
4. Trattamento della malattia iniziale.....	6
4.1 Neoplasia testicolare intraepiteliale (TIN) .....	6
4.2 Malattia localizzata (I stadio) .....	7
4.3 Seminoma stadio IIA/B .....	9
4.4 Non-seminoma stadio I .....	9
4.5 Non-seminoma stadio clinico I con marker positivi .....	11
4.6 Non-seminoma stadio clinico IIA/B.....	11
4.7 Non seminoma stadio IIA con marcatori negativi .....	11
4.8 Non-seminoma stadio clinico IIA marcatori positivi e stadio clinico IIB .....	12
4.9 Nonseminoma stadio II patologico .....	12
5. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive .....	12
5.1 Malattia avanzata – trattamento di prima linea .....	12
5.2 Malattia residua .....	14
5.3 Malattia ricaduta/refrattaria .....	15
5.4 Chirurgia di salvataggio, “desperation surgery” e chirurgia massimale .....	16
6. Il follow-up .....	16
7. I tumori non germinali del testicolo .....	17
8. Bibliografia .....	18
9. Algoritmi .....	26
10. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE .....	33

## 1. Introduzione

I tumori a cellule germinali (GCT) sono neoplasie infrequenti e con un tasso di guarigione molto alto. La chiave del successo del trattamento dipende sia dal corretto uso dei mezzi diagnostici, soprattutto tomografia assiale computerizzata (TC) e *markers* tumorali, sia dall'integrazione delle diverse armi terapeutiche a disposizione: chemioterapia, chirurgia e radioterapia. Lo standard ottimale associa una precisa stadiazione della malattia a una corretta somministrazione delle diverse terapie, il che comporta nei primi stadi diverse possibilità terapeutiche mentre nella malattia avanzata trattamenti che devono essere associati in maniera sequenziale con un corretto *timing*. Questi principi sono in accordo con il fatto che i pazienti in stadio iniziale, nei quali è possibile ottenere la guarigione con un trattamento minimo, rischiano di essere costantemente sovratrattati, mentre i pazienti con malattia avanzata, con recidiva o malattia refrattaria sono difficili da trattare e talvolta non ricevono la terapia migliore.

L'esperienza dei centri nel trattamento di questa malattia svolge un ruolo molto importante nel determinare il risultato oncologico, soprattutto in quelli a prognosi peggiore, laddove si rende necessario un approccio multidisciplinare<sup>1,2</sup>. Di uguale importanza è la disponibilità di raccomandazioni cliniche aggiornate per la diagnosi e il trattamento di questa patologia. Il Gruppo Italiano dei tumori a cellule germinali (IGG) ha sviluppato le seguenti linee guida, che focalizzano gli standard a livello internazionale per la diagnosi e la cura dei pazienti affetti da GCT. Queste raccomandazioni cliniche sono basate su una revisione non strutturata della letteratura mediante l'uso di Medline. Inoltre, sono state riviste anche le linee guida più recenti<sup>3-7</sup>. Il testo che ne risulta è stato redatto da un *writing committee*, rivisto e discusso da tutti i partecipanti e approvato infine dalla commissione scientifica dell'IGG.

Questo documento è stato pensato non solo per i clinici per avere uno schema di rapida consultazione, ma anche cercando di ricordarci quelle che possono essere le situazioni più frequenti e le deviazioni dalle procedure standard a cui ci si può trovare di fronte in questi pazienti nel corso della loro storia clinica. Un'attenzione speciale a questi aspetti cruciali è stata data nell'elaborazione del testo.

## 2. Dati epidemiologici e fattori di rischio

I GCT rappresentano circa 1-1,5% di tutte le neoplasie dell'uomo, e rappresentano la neoplasia maligna più frequente nei maschi di età compresa tra i 15 e 40 anni<sup>8</sup>. In Italia i tumori del testicolo rappresentano la neoplasia maligna più frequente (11%) nei maschi con meno di 50 anni (fonte: Registro tumori AIOM/AIRTUM 2011). L'incidenza dei tumori del testicolo è di 3-6 nuovi casi all'anno per 100.000 maschi nei paesi occidentali, con un aumento di incidenza osservato negli ultimi 30 anni<sup>9</sup>. Circa il 95% sono neoplasie primitive del testicolo, mentre nel 5% dei casi vi è una sede primitiva extragonadica, più frequentemente nel mediastino o nel retroperitoneo<sup>8,9</sup>. Nel 40% dei casi si tratta di seminoma puro, mentre circa il 60% sono tumori non-seminomatosi o tumori misti<sup>5</sup>.

Fattori di rischio ben definiti sono rappresentati dalla presenza di un tumore nel testicolo controlaterale o di neoplasia testicolare intraepiteliale (TIN), una storia di criptorchidismo o di testicolo ritenuto, un testicolo ipotrofico, la sindrome di Klinefelter. La presenza di infertilità o di riduzione della fertilità può avere un ruolo importante nello sviluppo di queste neoplasie ed è comunque argomento di studio. Una storia familiare di tumore testicolare tra i parenti di primo grado è stata riportata in alcuni casi<sup>9</sup>.

### 3. Inquadramento diagnostico

#### 3.1 Diagnosi

Il tumore del testicolo è generalmente sospettato all'esame clinico. Un'ecografia testicolare è necessaria per confermare il sospetto clinico. La diagnosi patologica è basata sull'esame istologico del testicolo rimosso mediante orchietomia condotta per via inguinale. La biopsia intraoperatoria molto raramente è necessaria. La chirurgia con preservazione d'organo può essere un'alternativa solo in casi molto selezionati: come ad esempio in pazienti con livelli di testosterone preoperatorio normali e piccole neoplasie bilaterali sincrone senza invasione della rete testis, o tumori controlaterali metacroni, o in casi di paziente mono-orchide<sup>10</sup>. Nei pazienti che esordiscono con malattia extragonadica primitiva è necessario effettuare la biopsia della lesione, con la procedura meno invasiva possibile.

Nei pazienti con GCT metastatico a prognosi sfavorevole, in cui la chemioterapia deve essere iniziata il prima possibile, può rendersi necessario posticipare l'intervento di orchietomia dopo la fine del primo ciclo o al termine del programma chemioterapico.

I risultati del dosaggio dei marcatori tumorali dovrebbe essere disponibile al momento dell'orchietomia e questi dovrebbero essere rivalutati dopo l'intervento tenendo conto del tempo di emivita dei marcatori stessi. Nel caso di un'asportazione radicale della neoplasia i valori di alfa fetoproteina (AFP) e di beta gonadotropina corionica umana ( $\beta$ -HCG) dovrebbero ridursi entro 5-7 giorni e 1-2 giorni dopo la chirurgia, rispettivamente<sup>11</sup>. La stadiazione deve essere completata con la tomografia computerizzata (TC) del torace, addome e pelvi (la TC del torace può essere sostituita da una radiografia del torace nei pazienti affetti da seminoma in I stadio).

Importante è la valutazione radiologica dei linfonodi retroperitoneali. Il criterio convenzionale di non evidenza di aumento dimensionale dei linfonodi può essere troppo generico. La sede e le dimensioni dei linfonodi deve essere valutato da radiologi esperti in modo tale da dare una più accurata definizione di normalità del retroperitoneo<sup>3,12</sup>. Per i testicoli normalmente scesi, le aree linfonodali di metastatizzazione sono state definite da studi anatomici e chirurgici. L'area di drenaggio del testicolo sinistro è l'area para-aortica sinistra, delimitata medialmente dall'aorta, cranialmente dall'arteria renale, lateralmente dall'uretere sinistro, posteriormente dal muscolo psoas e inferiormente dall'incrocio dell'uretere con l'arteria iliaca comune omolaterale. Per il testicolo destro invece l'area di drenaggio è più ampia e interessa l'area para-aortica destra e l'area iliaca comune destra, includendo al suo interno la vena cava inferiore, tale area è delimitata medialmente dall'aorta, cranialmente dall'arteria renale destra, lateralmente dall'uretere destro, posteriormente dal muscolo psoas e inferiormente da una linea che passa attraverso la biforcazione iliaca comune. Non esiste una definizione di normalità per le dimensioni di un linfonodo. La probabilità di interessamento del linfonodo aumenta con l'aumentare del diametro trasverso del linfonodo stesso. Accettando come dimensioni massime un diametro di 3 cm nelle aree di drenaggio, i falsi negativi sono pari al 9,8% ed i falsi positivi sono 46,7%<sup>14</sup>. Nella pratica clinica possiamo considerare normale una TC addomino-pelvica in cui non sia identificabile chiaramente nessun linfonodo nelle aree di drenaggio e nessuna adenopatia, di dimensioni superiori a 1 cm, nell'intero retroperitoneo.

In questi pazienti, l'analisi del liquido seminale dovrebbe essere sempre raccomandata già prima di eseguire l'orchietomia. In caso di alterazione della conta spermatica, sarebbe buona norma valutare i livelli plasmatici di FSH, LH e Testosterone totale e dovrebbe essere discussa con il paziente la possibilità di eseguire una criopreservazione del seme. Dopo l'orchietomia, l'esame seminale dovrebbe essere ripetuto e, se marcatamente alterato o se previste terapie chemio e/o radioterapiche, dovrebbe essere proposta una criopreservazione del seme primadi eseguire qualunque tipo di trattamento adiuvante<sup>15</sup>.

## 3.2 Stadiazione clinica

La classificazione TNM viene usata per definire lo stadio clinico di questi pazienti affetti da GCT<sup>16</sup>.

- *Stadio I*. Comprende tutti quei pazienti con tumore a cellule germinali senza evidenza clinica, radiologica o bioumorale di malattia al di fuori del testicolo dopo orchietomia radicale<sup>3,11</sup>. Nello stadio I con positività dei marcatori tumorali (stadio IS) sono inclusi quei pazienti con tumore testicolare senza evidenza clinica e radiologica di malattia al di fuori del testicolo, ma con persistenza di marcatori tumorali elevati (AFP e/o  $\beta$ HCG) dopo intervento radicale di orchietomia (nel seminoma puro deve essere valutata solo la  $\beta$ HCG).
- *Stadio IIA*. Raggruppa tutti quei pazienti in cui vi sia evidenza radiologica di linfonodi retroperitoneali e/o pelvici con diametro trasverso massimo inferiore a 2 cm.
- *Stadio IIB*. Include tutti quei pazienti in cui vi sia evidenza radiologica di linfonodi retroperitoneali e/o pelvici con diametro trasverso massimo compreso tra 2 e 5 cm.
- *Stadio IIC*. è definito dalla presenza di sole metastasi linfonodali retroperitoneali e/o pelviche con diametro trasverso massimo superiore a 5 cm.

Nei pazienti con malattia metastatica nella pratica clinica viene usata la classificazione dell'IGCCCG. Questa classificazione si basa su: istologia, marcatori tumorali, sede primitiva e secondaria/e includendo anche i GCT primitivi extragonadici<sup>17</sup>. Questa classificazione ci permette anche una valutazione prognostica e comprende tutti gli stadi II e III della classificazione TNM. (Vedi Tabella 1 - malattia avanzata cap.5).

## 4. Trattamento della malattia iniziale

### 4.1 Neoplasia testicolare intraepiteliale (TIN)

Il TIN è definito come una lesione maligna delle cellule germinali testicolari pre-invasiva ed è sinonimo di neoplasia a cellule germinali intratubulare e di carcinoma *in situ*, anche se questo ultimo appellativo non è formalmente corretto in quanto la lesione non riassume le caratteristiche di una lesione epiteliale. Il TIN è considerato il comune precursore di pressoché tutti i tipi di tumori germinali testicolari<sup>18,19</sup>, ma la relazione fra TIN e lo sviluppo di un tumore testicolare è dibattuta. Il TIN è abitualmente diagnosticato all'esame istologico di biopsia testicolare e la diagnosi può essere supportata dall'immunoistochimica: la fosfatasi alcalina placentare è considerato un buon marcatore<sup>20</sup>.

Non abbiamo informazioni sulla prevalenza dei TIN nella popolazione generale dei giovani adulti maschi, ma è stata valutata essere leggermente inferiore all' 1% in Danimarca (lo stesso rischio nel corso della vita di sviluppare un tumore del testicolo nel maschio danese)<sup>21</sup>. Il TIN è riscontrato nello 0.5-1% dei maschi fertili<sup>22</sup>, nel 2-4% dei testicoli criptorchidi<sup>23</sup>, nel 5% di tutti i pazienti con tumore testicolare controlaterale (>34% nelle gonadi atrofiche controlaterali ed età < 30 anni) ed in più del 33% dei pazienti con tumore a cellule germinali extragonadico<sup>24</sup>.

Quasi tutte le pubblicazioni sul TIN testicolare provengono dai paesi nord europei (soprattutto scandinavi), dove l'incidenza del cancro al testicolo è maggiore più che in ogni altra parte del mondo. È ipotizzabile che anche l'incidenza e il comportamento biologico dei TIN sia diverso nelle diverse popolazioni. In accordo con questo punto, una minor incidenza di tumore controlaterale è segnalata nelle popolazioni del sud Europa: Taberner et al<sup>25</sup> descrivono una incidenza di neoplasia invasiva controlaterale di circa 1%, e un recente studio prospettico segnala la non evoluzione a tumore invasivo testicolare in 6 criptorchidi con test positivo alla immunocolorazione con fosfatasi alcalina placentare su una valutazione immunocitochimica dopo 12 anni di follow up<sup>26</sup>.

La biopsia controlaterale è stata proposta contestualmente all'orchifuniculectomia per valutare la presenza del TIN. La bassa incidenza del TIN nella popolazione del sud Europa e le morbilità della biopsia chirurgica (edema, ematoma, infezione) non è a favore di questa procedura in questi paesi (Italia compresa). Gli scandinavi riferiscono di una probabilità di sviluppare tumore testicolare invasivo nel 70% a 7 anni nei pazienti con TIN e suggeriscono la biopsia controlaterale in pazienti ben informati e motivati che sono ad alto rischio di sviluppare TIN controlaterale<sup>27</sup>.

Quando il TIN viene riscontrato occasionalmente nel corso di indagini per altro motivo (es. infertilità), l'orchiectomia sembra essere la scelta migliore, se il testicolo controlaterale è normale, allo scopo di conservare la fertilità che può essere compromessa da una eventuale terapia radiante.

Quando il TIN è diagnosticato nel testicolo controlaterale al momento della orchifuniculectomia per tumore si presentano 3 possibili scelte terapeutiche: orchiectomia e radioterapia (18-20 Gy in singole frazioni di 2 Gy, 5 volte la settimana) offrono un trattamento completo del TIN, ma entrambe compromettono la fertilità, mentre la sorveglianza è una buona opzione nei pazienti che hanno un proposito di procreazione e una buona spermatogenesi residua o almeno sufficiente per una inseminazione assistita. In questi casi un programma di controlli ogni 3 mesi con ecografia scrotale sembra essere ragionevole. Nel caso del persistere del TIN, i pazienti dovrebbero essere trattati come descritto in precedenza.

## 4.2 Malattia localizzata (I stadio)

In generale, la prognosi è eccellente con sopravvivenze complessive prossime al 100% indipendentemente dall'istologia, ragion per cui l'obiettivo principale dei clinici dovrebbe consistere nel mantenere tali benefici minimizzando gli effetti avversi. Quindi la decisione circa la corretta gestione dei singoli casi dovrebbe essere presa tenendo conto delle diverse opzioni terapeutiche delle condizioni prognostiche laddove validate e considerando possibili effetti collaterali acuti o tardivi tra cui secondi tumori..

In tale ottica, è necessario comunicare bene con i pazienti e possibilmente attraverso un team multidisciplinare.

### Seminoma stadio I

La prognosi di questo stadio è ottima, con un tasso di sopravvivenza malattia-specifica prossimo al 100%. Le tre opzioni terapeutiche a nostra disposizione dopo l'orchiectomia sono: sorveglianza, radioterapia e chemioterapia.

#### Sorveglianza

Nel 15-20% dei pazienti con seminoma stadio I sono presenti delle metastasi subcliniche, generalmente localizzate a livello retroperitoneale. Una politica di sola osservazione (*wait and see*) ci permette di evitare un sovra-trattamento nell'80% dei casi, tuttavia è necessario un follow-up molto lungo, stressante e costoso. Le eventuali ricadute avvengono nel 94-97% nei linfonodi retroperitoneali o iliaci e possono avvenire anche 10 o più anni dopo l'orchifuniculectomia<sup>28-30</sup>. Questo elevato rischio richiede un follow-up prolungato dei pazienti<sup>28, 31</sup>.

Una metanalisi retrospettiva su pazienti sottoposti a sola sorveglianza, ha permesso di identificare le dimensioni del tumore primitivo (> 4 cm) e l'invasione della rete testis come fattori di rischio per la comparsa di recidive. Il rischio di ripresa di malattia è 3-4 volte maggiore quando sono presenti entrambi i fattori. Ciononostante anche pazienti con nessun fattore di rischio (quindi a basso rischio di ripresa) presentano un tasso di recidiva a 5 anni del 6-12%<sup>32-233</sup>. Recentemente tali fattori prognostici sono stati messi in discussione da studi prospettici che non li hanno validati,<sup>28,30</sup> anche se il valore predittivo negativo sembra mantenuto in uno di questi,<sup>30</sup> e come tali devono essere considerati con molta cautela nel decision making. E' comunque suggerito ai patologi di riportare tale dato nell'esame istologico dei seminomi e includere anche l'invasione vascolare.<sup>28, 30</sup>

### **Radioterapia**

La radioterapia adiuvante sulle stazioni linfonodali para-aortiche ed iliache omolaterali (campo a emi-ipsilon rovesciato o dog-leg, acronimo: DL) è stata la terapia standard negli ultimi 60 anni. Con questa tecnica il rischio di ripresa di malattia è del 1-3%<sup>32</sup>, e il tasso di sopravvivenza globale è del 99-100%. Questo trattamento storico ed efficace è tuttavia associato ad una tossicità gonadica e al rischio di sviluppare neoplasie secondarie non germinali<sup>34</sup>. Huddart<sup>35</sup> e Zagars<sup>36</sup> hanno riportato un aumentato rischio di malattie cardiovascolari associato alla radioterapia infradiaframmatica, ma in uno studio molto più recente, in cui è stato valutato un numero molto più elevato di pazienti e con un follow-up molto più lungo, questo rischio è stato evidenziato solo in quei pazienti sottoposti ad irradiazione del mediastino<sup>37</sup>.

Sulla scorta di un grande studio randomizzato del Medical Research Council (MRC), Fossa e altri autori<sup>39</sup> raccomandano la radioterapia sulle sole stazioni linfonodali para-aortiche (PA) come trattamento standard nei pazienti con seminoma del testicolo in stadio I, con tumore T1-T2 e un normale drenaggio linfatico (quest'ultimo potrebbe essere alterato in presenza di pregresso intervento chirurgico per ernia inguinale, per orchidopessi o qualunque chirurgia sullo scroto).

La radioterapia limitata ai soli linfonodi para-aortici è associata ad una minore tossicità ematologica, gastrointestinale e gonadica, ma con un rischio maggiore di ripresa pelvica della malattia: ciononostante la DFS a 3 anni è del 96% nel braccio con irradiazione delle sole stazioni linfonodali para-aortiche contro un 96,6% nel braccio con irradiazione delle stazioni linfonodali para-aortiche e iliache omolaterali dopo il trattamento della recidiva pelvica.

In base a questo il follow-up di questi pazienti deve essere modificato<sup>39</sup>. Uno studio multicentrico randomizzato del MRC/EORTC ha confrontato due schemi di radioterapia: 20 Gy versus 30 Gy (in entrambi i bracci erano inclusi sia PA sia DL), senza evidenza di differenze significative per quanto riguarda la percentuale di recidiva<sup>40</sup> 10 e 11 recidive su 625 pazienti trattati, con solo una morte per malattia. Inoltre negli ultimi 20 anni le tecniche di radioterapia sono notevolmente evolute, la dose totale e i volumi di irradiazione sono stati ridotti per cui ci si aspetta una netta riduzione della tossicità tardiva nel futuro.

Quasi tutte le ricadute sono localizzate fuori il campo di irradiazione, principalmente nella pelvi o sul limite del campo d'irradiazione<sup>28,30,31,41,42</sup> volume target della radioterapia include le vie linfatiche sottodiaframmatiche paraortiche /paracavali ed in particolare dell'ilo renale omolaterale. Il volume di trattamento dovrebbe essere definito sulla base di una TC multislice e una dose totale di 20 Gy in singole dosi di 2 Gy è applicata in 5 frazioni per settimana necessariamente attraverso l'impiego di un acceleratore lineare.

La moderna radioterapia adiuvante impiega dosi e volume limitati che producono minori effetti collaterali.

### **Chemioterapia**

Lo studio randomizzato dal MRC/EORTC ha confrontato la radioterapia con un unico ciclo di chemioterapia con carboplatino AUC7, mostrando ad un follow-up mediano di 6.5 anni una non-inferiorità della chemioterapia verso la radioterapia<sup>41,42</sup>. Il tempo complessivo di trattamento è stato ridotto, con una tossicità acuta soggettiva minore e un'inaspettata riduzione dell'incidenza di tumori a cellule germinali nel testicolo controlaterale. Tuttavia sono necessarie valutazioni a lungo termine per poter dare delle raccomandazioni certe da seguire nella pratica clinica.<sup>42</sup>

Aparicio<sup>30, 33</sup> ha proposto un modello basato sulla presenza di alcuni fattori di rischio: due cicli con carboplatino AUC7 nei pazienti ad alto rischio (dimensioni del tumore > 4 cm e/o invasione della rete testis) o sorveglianza in assenza di fattori prognostici negativi. Il tasso stimato di sopravvivenza a 5 anni è del 100%. Tuttavia, gli autori hanno riportato un 9% di recidive tra quei pazienti con invasione della rete testis ed un 6% tra quelli invece con entrambi i fattori di rischio. Bisogna inoltre considerare che tali gruppi di rischio rimangono non validati prospetticamente.<sup>28,30</sup> Le tossicità a lungo termine di un singolo ciclo di carboplatino non sono note, anche se esistono dati con un follow-up mediano di 9 anni che non mostrano emergere effetti collaterali.<sup>43</sup>

Nei pazienti a basso rischio, che possono essere disposti a seguire un programma di follow-up adeguato, può essere proposta la sorveglianza.



La chemioterapia, con carboplatino AUC7 (uno o due cicli), potrebbe essere considerata in quei pazienti con fattori di rischio, anche se non validati e da usare con cautela, ma la tossicità ed i risultati dello studio MRC/EORTC necessitano di conferma dei dati a lungo termine.

Nella scelta terapeutica, i vantaggi e svantaggi dei tre approcci terapeutici (sorveglianza, radioterapia e chemioterapia) devono essere discussi con ogni paziente, considerando l'accessibilità al centro per il trattamento, la possibilità di avere un'adeguata strategia di follow-up, problematiche relative alla fertilità senza peraltro dimenticare gli aspetti psicologici correlati (Algoritmo 1). In tale ottica, utile ricordare che il rischio complessivo di ricaduta per tale patologia non supera il 20% e che quindi la sorveglianza dovrebbe essere considerata sempre un'opzione di scelta.

### 4.3 Seminoma stadio IIA/B

#### *Stadio IIA*

Il trattamento standard del seminoma in stadio IIA è la radioterapia: 30 Gy sulle stazioni linfonodali para-aortiche ed iliache omolaterali (DL). Questa tecnica porta ad una sopravvivenza libera da malattia a 6 anni pari al 95%, mentre la sopravvivenza globale è vicino al 100%<sup>44</sup>.

#### *Stadio IIB*

La radioterapia (30 Gy campo DL con boost fino a 36-38 Gy) in questo stadio determina un tasso di sopravvivenza libera da malattia a 6 anni del 89%<sup>45</sup>. Una valida alternativa è rappresentato da 3 cicli di cisplatino, etoposide e bleomicina (PEB) o 4 cicli di cisplatino ed etoposide (PE), soprattutto nei pazienti con pacchetti adenopatici o linfonodi localizzati in vicinanza del rene, sebbene la tossicità acuta possa essere peggiore che con la sola radioterapia<sup>46</sup>. Uno studio retrospettivo condotto su 59 pazienti ha evidenziato un tasso di recidiva significativo dopo radioterapia, soprattutto nei pazienti con tumore di dimensioni > 3 cm. Questo dato necessita tuttavia di conferme con studi clinici prospettici<sup>47</sup>. Nell'Algoritmo 2 si può vedere un diagramma di flusso che riassume le opzioni terapeutiche nei pazienti con seminoma in stadio IIA/B. Non vi è indicazione a radioterapia precauzionale sul mediastino.

### 4.4 Non-seminoma stadio I

La prognosi dei pazienti con non-seminoma stadio I è eccellente, con una sopravvivenza globale di circa il 99%. In questi casi, la tollerabilità e gli effetti collaterali delle terapie e non i risultati clinici sono il principale argomento di interesse. L'identificazione di fattori prognostici ha permesso di sviluppare trattamenti selettivi in accordo con le classi di rischio: la chirurgia e la chemioterapia sono prese in considerazione nei pazienti ad alto rischio di sviluppare metastasi, mentre la sorveglianza è la principale scelta nei pazienti a basso rischio. Fino al 30% dei pazienti in stadio clinico I hanno metastasi sub-cliniche. Circa i due terzi di queste sono nel retroperitoneo. Nelle serie di pazienti trattati sia con chirurgia sia con terapia medica sono stati identificati fattori di rischio per le metastasi occulte. Il principale fattore predittivo di ricaduta nel non-seminoma stadio clinico I è la presenza di invasione vascolare (sia linfatica che venosa) di cellule tumorali nel tumore primitivo o nelle adiacenze. Altri fattori identificati sono: la percentuale o il volume di carcinoma embrionario nel tumore primitivo, l'elevata espressione di Ki-67 misurata con MIB-1 e, con minor evidenza, la presenza di tumore del sacco vitellino, mentre la presenza di teratoma maturo e/o immaturo non sembra avere valore prognostico<sup>44,48, 49</sup>.

I referti patologici dovrebbero indicare la presenza dell'invasione vascolare, la percentuale dei vari tipi istologici e l'estensione della malattia.

Queste informazioni possono permettere un trattamento adattato sul rischio, che è il trattamento di prima scelta per questa categoria di pazienti. La stratificazione più semplice del rischio si basa sulla invasione vascolare (Algoritmo 3).

Una revisione di casi relativa al periodo 2002-2007 ha mostrato che circa la metà dei report patologici non descrivevano la presenza di invasione vascolare. E' necessario sottolineare che tale dato deve risultare sul referto dell'esame istologico, altrimenti si rende necessaria la revisione dei vetrini.

### ***Stadio clinico I a basso rischio (assenza di invasione vascolare)***

La sorveglianza dovrebbe essere considerata come scelta di riferimento. Con questo approccio, il 78-86% dei pazienti non necessita di ulteriore trattamento dopo l'orchietomia<sup>50</sup>. Se un paziente in sorveglianza ricade, la chemioterapia ha un tasso di cura che tende al 100%. In alternativa, la chemioterapia adiuvante con PEB x 1 può essere suggerita<sup>51</sup>, mentre la linfadenectomia retroperitoneale (RPLND) è una alternativa di scelta in centri con elevata esperienza (Algoritmo 3). La percentuale di metastasi attesa è del 20%. Questo implica che il 78-86% dei pazienti in stadio clinico I a basso rischio può subire un trattamento non necessario. Nel caso della chirurgia, le metastasi attese sono attualmente attese in meno del 10%, e un ulteriore 5% può ricadere fuori dall'addome durante il follow up<sup>4,51-54</sup>. Pertanto i principali vantaggi della chirurgia sono, se gli effetti collaterali sono limitati, la stadiazione patologica del retroperitoneo e un follow up più semplificato, poiché le sedi più frequenti di ricaduta sono il parenchima polmonare e i linfonodi sovraclaveari oltre che frequentemente la sola elevazione dei marcatori tumorali.

### ***Stadio clinico I ad alto rischio (presenza di invasione vascolare)***

La chemioterapia adiuvante con 2 cicli di trattamento standard basata sul cisplatino o la RPLND dovrebbero essere considerate come scelte di riferimento, mentre la sorveglianza rappresenta una alternativa (Algoritmo3) Nel caso della chemioterapia, è atteso un 2-3% di ricadute. Il salvataggio dei pazienti ricaduti è difficile<sup>55,56</sup>. Nel caso della chirurgia, le metastasi linfonodali sono attese nel 35% dei casi e un ulteriore 15% può ricadere fuori dall'addome al follow-up<sup>4,51-54</sup>. Il trattamento delle metastasi linfonodali accertate con la chirurgia è discusso in seguito.

L'80% delle ricadute avviene nei primi 12 mesi di follow-up, il 12% durante il secondo anno e un 6% durante il 3 anno, scendendo al 1% durante il 4 e 5 anno, occasionalmente anche più tardive<sup>49</sup>. Circa il 35% dei pazienti ricaduti ha valori dei marcatori tumorali nella norma.

Se la RPLND è eseguita senza la stratificazione del rischio, circa il 20% dei pazienti presenta metastasi linfonodali retroperitoneali. Se non si trovano metastasi retroperitoneali alla RPLND, circa il 10% di questi pazienti avrà una ricaduta a distanza.

### ***Tossicità del trattamento per nonseminoma stadio clinico I***

**Sorveglianza.** I pazienti devono essere sottoposti ad un follow-up stretto e questo potrebbe indurre problemi psicologici in alcuni di loro, con il rischio che non siano seguite scrupolosamente le visite di controllo.

Alla ricaduta, i pazienti devono sottoporsi necessariamente a più terapie, eventualmente a più chirurgie, di quanto avrebbero richiesto se fossero stati sottoposti a trattamento immediato dopo orchietomia. Tuttavia questa scelta evita un trattamento non necessario ai pazienti non portatori di metastasi<sup>52,53,57</sup>. I pazienti che dovranno essere sottoposti a chirurgia retroperitoneale post-chemioterapia correranno un rischio maggiore di perdere l'eiaculazione di quelli trattati con RPLND primaria. Questo può comportare che la percentuale di pazienti che perderanno l'eiaculazione potrebbe essere maggiore nelle serie di pazienti sottoposti a sorveglianza rispetto alla chirurgia<sup>58</sup>. Gli effetti a lungo termine della chemioterapia sono discussi successivamente.

**RPLND.** La percentuale di morbilità a seguito di chirurgia del retroperitoneo è bassa, ma non assente. La mortalità è occasionale e comunque molto inferiore alla chirurgia generale addominale. La necessità di re-interventi per qualsiasi causa di complicanza acuta chirurgica è inferiore al 1% in centri specializzati con elevata esperienza. La perdita dell'eiaculazione anterograda in corso di chirurgia nerve sparing avviene nel 1-2%.<sup>59</sup> Attualmente la chirurgia laparoscopica sembrerebbe migliorare i risultati della chirurgia open con minori eventi avversi quali dolore postoperatorio, tempo di degenza e risultati estetici quando effettuata in centri con alta esperienza<sup>60,61</sup>

La necessità di un follow-up rimane, ma i programmi sono più semplici, anche se i pazienti con ripresa di malattia necessiteranno di più cicli di chemioterapia rispetto al setting adiuvante (3 invece di 2). Tuttavia la chemioterapia non necessaria è evitata nella maggior parte dei casi.

**Chemioterapia adiuvante.** Circa il 50% dei pazienti ad alto rischio riceve una terapia non necessaria. Sebbene solitamente ben tollerata, una tossicità severa è stata riportata già dopo 1 o 2 cicli di chemioterapia<sup>56</sup>. La tossicità a lungo termine, che include l'incidenza di malattie cardiovascolari, di sindromi metaboliche, di sindromi da deficit gonadico e di seconde neoplasie, è attualmente materia di interesse<sup>62</sup>. La percentuale di ricaduta dopo chemioterapia adiuvante è molto bassa. Le ricadute includono le malattie chemio-resistenti e sono difficili da recuperare. Le ricadute tardive di teratoma, che tende a crescere di volume, richiedono comunque una chirurgia radicale e un follow-up lungo.

#### 4.5 Non-seminoma stadio clinico I con marker positivi

Questi pazienti hanno malattia metastatica, spesso disseminata e sono trattati con chemioterapia a pieno dosaggio in accordo con la propria categoria di rischio<sup>63</sup>. La RPLND rappresenta una seconda possibilità per quei pazienti che non desiderano ricevere chemioterapia. L'esplorazione chirurgica del retroperitoneo garantisce una più accurata stadiazione, in quanto con la RPLND è stato riscontrato che più dell'85% di questi pazienti avevano metastasi retroperitoneali<sup>64</sup>. I pazienti con malattia esclusivamente retroperitoneale e conseguente normale dimezzamento dei marcatori tumorali potrebbero evitare la chemioterapia (entrando in sorveglianza) o ricevere chemioterapia adiuvante con soli due cicli.

#### 4.6 Non-seminoma stadio clinico IIA/B

In circa il 98% di questi pazienti è attesa la guarigione.

#### 4.7 Non seminoma stadio IIA con marcatori negativi

La condizione clinica del paziente con non-seminoma stadio IIA con marcatori negativi è definita come l'evidenza radiologica di malattia retroperitoneale con diametro trasverso massimo <2 cm. I marcatori tumorali devono essere normali o in regolare normalizzazione secondo gli attesi tempi di dimezzamento.

Due opzioni principali devono essere prese in considerazione (Algoritmo 4):

**RPLND.** Dal 10 a più del 40 % di questi pazienti vi è riscontro di linfonodi negativi alla chirurgia<sup>4,65</sup>. Questo gruppo può così evitare ulteriori inutili terapie mantenendo il rischio di ricaduta dei pazienti allo stadio I patologico a circa il 10%. Di seguito viene discussa la condotta nel caso di metastasi retroperitoneali accertate chirurgicamente. La RPLND laparoscopica è una procedura prevalentemente riconosciuta per la stadiazione e qualora si verificasse la presenza di linfonodi positivi, è in genere suggerita la somministrazione di due cicli di chemioterapia adiuvante<sup>65</sup>.

**Rivalutazione a breve termine.** Poiché può non essere possibile individuare il paziente realmente metastatico, è stato raccomandato un periodo di 6 settimane di attesa prima di ripetere la stadiazione con TC e dosaggio dei marcatori. In caso di incremento volumetrico dei linfonodi o positivizzazione dei marcatori viene intrapresa una terapia sistemica, mentre in caso di decremento o stazionarietà con marcatori normali i pazienti possono essere assimilati a quelli della categoria del I stadio clinico<sup>4</sup>.

Infine, alcuni autori propongono la biopsia con ago sottile e chemioterapia (3 cicli di PEB seguiti dalla chirurgia in caso di massa residua) in presenza di tumore attivo. Questa procedura è tecnicamente difficile e può associarsi a falsi negativi. Pertanto questa non può essere una prima scelta secondo il consenso in questo documento. La RPLND laparoscopica può essere eseguita in centri con elevata esperienza, tenendo conto delle raccomandazioni già menzionate<sup>66</sup>.

## 4.8 Non-seminoma stadio clinico IIA marcatori positivi e stadio clinico IIB

La condizione clinica di non seminoma stadio IIA con marcatori positivi è definita dall'evidenza radiologica di malattia retroperitoneale con diametro trasverso massimo inferiore a 2 cm e valori dei marcatori tumorali persistentemente elevati dopo orchietomia. La condizione clinica di non seminoma stadio IIB è definita dall'evidenza radiologica di malattia retroperitoneale con diametro trasverso compreso tra 2 e 5 cm. Entrambi gli stadi sono associati a malattia metastatica<sup>4,50</sup>.

Questi pazienti dopo orchietomia sono candidati a 3 o 4 cicli di PEB a seconda della classificazione IGCCCG<sup>17</sup>. A 3-4 settimane dal termine della chemioterapia viene eseguita una ri-stadiazione completa. Dovrebbe venire eseguita la determinazione dei valori dei marcatori AFP, beta HCG e LDH insieme a TC torace e addome. Le immagini TC devono essere visionate e discusse insieme da radiologi e clinici (oncologi medici e chirurghi) e paragonate alle immagini antecedenti il trattamento al fine di stabilire con correttezza quale sia stata la risposta al trattamento. I marcatori tumorali dovrebbero normalizzarsi dopo la chemioterapia. In quei rari pazienti con valori elevati di marcatori viene somministrata chemioterapia di salvataggio, mentre i pazienti con marcatori con valori borderline vengono tenuti sotto sorveglianza. Una remissione clinica completa è considerata nei casi di non evidenza di malattia misurabile e marcatori negativi. In questo caso il paziente è candidato alla sola osservazione. In caso di massa residua e marcatori normalizzati è obbligatoria l'asportazione chirurgica con RPLND.

## 4.9 Nonseminoma stadio II patologico

Dopo la chirurgia del retroperitoneo ci si aspetta una negativizzazione dei marcatori tumorali secondo i tempi di dimezzamento. Se questo non avviene, è segno di persistenza malattia metastatica e questi pazienti necessitano quindi di una terapia sistemica seguendo la classificazione IGCCCG. Attualmente attendersi una malattia retroperitoneale importante alla RPLND primaria nei casi non seminoma a basso stadio è un'evenienza rara. In questi casi (pN3 o malattia patologica IIC), la chemioterapia adiuvante alla RPLND dovrebbe essere programmata.

Nei casi con piccole metastasi linfonodali (stadio patologico IIA/B) sono possibili due opzioni:

**Sola osservazione.** Circa il 70% di questi pazienti sono curati con la sola chirurgia. I pazienti che ricadono sono trattati con la chemioterapia sistemica. Questa strategia è possibile in pazienti adeguatamente informati e che accettano un piano di follow-up stretto per monitorare il rischio di ricaduta. Scegliendo questa strategia si può risparmiare ai pazienti un trattamento non necessario e potenzialmente tossico<sup>4,17,50,67</sup>.

**Chemioterapia adiuvante.** Due cicli di chemioterapia standard a base di cisplatino-etoposide rappresentano il trattamento di scelta. I pazienti, poco idonei ad un programma di follow up, sono candidati al trattamento adiuvante. Questa strategia evita i controlli serrati e la necessità di più chemioterapia per il 30% dei pazienti per i quali è attesa la ricaduta (Algoritmo 4)<sup>4,17,53,68-70</sup>.

## 5. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive

### 5.1 Malattia avanzata – trattamento di prima linea

Tutti i pazienti con malattia metastatica con stadio TNM possono essere classificati in base ai criteri della classificazione internazionale IGCCCG, basata sui fattori prognostici per il tumore del testicolo metastatico (Tabella 1), e suddivisi in tre categorie IGCCCG a prognosi 'buona', 'intermedia' o 'sfavorevole'<sup>17</sup>.

Nei pazienti con seminoma stadio IIC, la chemioterapia di prima linea rappresenta il trattamento di scelta a causa dell'elevato rischio di ricaduta di circa il 20–30% dopo radioterapia soltanto e elevato rischio di effetti collaterali dopo tale trattamento<sup>71,72</sup>. La terapia standard dei pazienti con seminoma avanzato consiste in tre o quattro cicli di PEB nei pazienti con prognosi 'buona' o 'intermedia' (criteri IGCCCG), rispettivamente (Algoritmo 5).

Anche il trattamento di prima linea di scelta dei nonseminomi metastatici è tre o quattro cicli di PEB a seconda della classificazione IGCCCG (Tabella 1)<sup>73-77</sup>. Per i pazienti con una “buona prognosi” in base alla classificazione IGCCCG, il trattamento standard consiste in tre cicli di PEB o, nei casi in cui la bleomicina è controindicata, quattro cicli di PE. Per i pazienti con prognosi “intermedia” o “sfavorevole”, il trattamento standard consiste in quattro cicli di PEB<sup>78-80</sup>. Quattro cicli di PEI (cisplatino, etoposide, ifosfamide) presentano la medesima efficacia ma sono più tossici e sono seguiti da sterilità definitiva; questi possono comunque essere presi in considerazione quando la bleomicina è controindicata in pazienti a prognosi intermedia o sfavorevole sterili o in coloro che hanno effettuato la criopreservazione del seme. Quando si somministrano 4 PEB, le ultime due dosi di bleomicina solitamente vengono omesse (si arriva fino a 10 dosi totali di bleomicina) in caso di presenza di masse polmonari che richiedono chirurgia, allo scopo di ridurre il rischio di complicazioni post-chirurgiche respiratorie.

Il rischio di fibrosi polmonare connesso all'utilizzo della bleomicina, infatti, è dose-dipendente ed aumenta significativamente dopo dieci somministrazioni.<sup>81</sup>

Il PEB somministrato in 5 giorni rimane il trattamento standard quando si somministrano quattro cicli, mentre in caso di tre cicli, il PEB in 3 giorni (cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> giorni 1-2, etoposide 165 mg/m<sup>2</sup> giorni 1-3, e bleomicina giorni 2, 9, 16, rappresenta un'alternativa<sup>82,83</sup>. Il numero di cicli di chemioterapia viene sempre stabilito prima dell'inizio della stessa in base alla classificazione prognostica, e non durante il trattamento (esclusi aggiustamenti di dose per tossicità). In ogni caso, più di 4 cicli di PEB non sono mai giustificati. Non esistono raccomandazioni generali per eventuali modificazioni del trattamento in casi con condizioni generali scadute (Performance status Karnofsky <50%), o con estesa infiltrazione del fegato e/o dei polmoni. Nei pazienti che presentano esteso interessamento polmonare e che sono a rischio di sviluppare una sindrome da distress respiratorio acuto si dovrebbero modulare le dosi del primo ciclo, somministrando il Platino con l' Etoposide per tre giorni senza Bleomicina<sup>84</sup>. Poiché è necessario evitare ritardi superiori ai 3-4 giorni nel trattamento e riduzioni di dose a causa di neutropenia, la somministrazione di G-CSF a scopo profilattico dovrebbe essere considerata per mantenere la corretta intensità di dose<sup>85</sup>.

Infine, i dati derivanti da diversi studi clinici, non supportano l'uso routinario della chemioterapia ad alte dosi nel setting di pazienti a prognosi sfavorevole anche se ulteriori studi sono necessari per meglio definire il ruolo di questo tipo di trattamento, specie nei pazienti con tumore germinale primitivo del mediastino o con metastasi encefaliche che hanno una prognosi particolarmente sfavorevole<sup>86-88</sup>.

Seminoma stadio clinico IIC e malattia metastatica a buona prognosi PEB per tre cicli, malattia metastatica a prognosi intermedia PEB per quattro cicli	Livello di evidenza: I+ Grado di raccomandazione: A
Non-seminoma stadio IIC e malattia metastatica a buona prognosi PEB per tre cicli	Livello di evidenza: I+ Grado di raccomandazione: A
Non-seminoma malattia metastatica a prognosi intermedio-alta PEB per quattro cicli	Livello di evidenza: I+ Grado di raccomandazione: A
Impiego dei fattori di crescita granulocitari	Livello di evidenza: 2+ Grado di raccomandazione: B



## 5.2 Malattia residua

### *Seminoma*

Nei pazienti affetti da seminoma puro avanzato o metastatico, la probabilità di presentare una massa residua dopo trattamento chemioterapico varia tra il 55-80%<sup>89-91</sup>. La resezione chirurgica di tali masse dimostra che la maggior parte di esse contiene solo materiale necrotico. Tuttavia, in caso di riscontro alla Tomografia Computerizzata (TC) di masse residue del diametro >3 cm, la probabilità di ritrovare ancora tessuto tumorale vitale ha una percentuale che varia tra 11-37%<sup>92,93</sup>.

La gestione della malattia residua, nei pazienti affetti da seminoma puro, resta tutt'oggi controversa. Alcuni centri effettuano la resezione chirurgica delle masse con diametro >3 cm, mentre altri preferiscono mantenerle in osservazione. Dalla letteratura emerge che la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) con 2-<sup>18</sup>Fluoro-desossi-glucosio (FDG) può rappresentare un valido strumento per individuare la persistenza di cellule tumorali vitali in una massa residua, preservando i pazienti da un inutile intervento chirurgico e diagnosticando precocemente la persistenza di malattia tumorale vitale residua<sup>94-101</sup>. In particolare, in una casistica di 51 pazienti con malattia residua valutati prospetticamente (SEMPET trial), la FDG-PET fu in grado di predire correttamente la persistenza di malattia vitale nel 100% (19/19) dei pazienti con malattia residua del diametro >3 cm e nel 95% (35/37) dei pazienti con malattia residua del diametro ≤3 cm<sup>94</sup>. Rispetto alla TAC, la FDG-PET dimostrò una specificità del 100% (rispetto al 74% della TAC), una sensibilità dell'80% (rispetto al 70%), un valore predittivo positivo del 100% (rispetto al 37%) ed un valore predittivo negativo del 96% (rispetto al 92%). Successivamente, un'analisi retrospettiva multicentrica su 127 esami FDG-PET su malattia residua (SEMPECON trial), osservò che il 69% di tali esami risultò essere realmente negativo, l'11% realmente positivo, il 6% falsamente negativo ed il 15% falsamente positivo<sup>100</sup>. Inoltre, l'accuratezza della FDG-PET aumentava significativamente dal 73% all'88% utilizzando come cut-off un periodo di 6 settimane dal termine dell'ultimo ciclo di chemioterapia (p=0.032). Tale accuratezza arrivava al 93% per masse residue del diametro ≥3 cm. L'eccessiva vicinanza temporale della FDG-PET rispetto al termine della chemioterapia potrebbe spiegare l'elevata percentuale di falsi positivi: all'interno della malattia residua, infatti, la chemioterapia determinerebbe processi infiammatori in grado di "accendere" la FDG-PET.

Sulla scorta di tali studi, nel caso si intenda avvalersene, l'utilizzo della FDG-PET è da effettuarsi dopo almeno 6 settimane dal termine dell'ultimo ciclo di chemioterapia (ovvero 9 settimane dall'inizio dell'ultimo ciclo) per la valutazione della presenza/assenza di malattia vitale nella malattia residua con diametro ≥3 cm. La Fig 5 mostra la flow-chart del trattamento della malattia residua dopo chemioterapia in paziente affetto da seminoma puro avanzato.

L'assenza di studi di conferma e l'esistenza di falsi sia negativi che positivi, impongono ancora la necessità di una valutazione del residuo da seminoma da parte di clinici esperti, ancora considerando l'utilizzo di una finestra temporale di osservazione.

### *Non-seminoma*

Nei pazienti affetti da non-seminoma avanzato o metastatico, la probabilità di presentare una massa residua dopo trattamento chemioterapico si aggira intorno al 40%, anche in presenza di normalizzazione dei marcatori tumorali<sup>102</sup>. Generalmente, la malattia residua presenta necrosi nel 50% dei casi, teratoma maturo nel 30% e cellule tumorali immature nel 20% dei casi<sup>103</sup>. Tale determinazione è possibile solo all'esame istologico della massa residua asportata chirurgicamente: pertanto la chirurgia, se tecnicamente fattibile, costituisce in questi casi lo standard terapeutico (Algoritmo 6)<sup>104-107</sup>. La possibilità di discriminare radiologicamente la fibrosi o la necrosi dal teratoma o dalla neoplasia indifferenziata sarebbe l'ideale, ma al momento nessuna tecnica radiologica è in grado di farlo. La FDG-PET non è un esame attendibile in questi casi. Infatti, se la sua positività è fortemente correlata con la presenza di malattia vitale residua, la sua negatività non esclude la presenza di malattia vitale, specie in caso di teratoma<sup>108</sup>. Pertanto, una massa residua da tumore germinale non seminomatoso che non capta alla FDG-PET va comunque rimossa chirurgicamente. In conclusione, nei pazienti affetti da non-seminoma avanzato o metastatico con malattia residua dopo chemioterapia non c'è l'indicazione ad effettuare la FDG-PET.

### 5.3 Malattia ricaduta/refrattaria

I pazienti con tumori germinali che ricadono dopo sola sorveglianza dovrebbero essere trattati come malattia metastatica de novo. Questo concetto va esteso ai casi di seminoma trattati con carboplatino o radioterapia adiuvante, sebbene l'approccio ottimale al seminoma stadio I ricaduto dopo terapia adiuvante non sia chiaro. Non è definito anche il trattamento ottimale del non-seminoma stadio I ricaduto dopo 2 cicli di PEB adiuvante, pazienti per i quali in linea generale è proponibile una chemioterapia di salvataggio con 4 cicli con schema a dosi convenzionali.

Circa il 30-40% dei pazienti con tumore germinale metastatico, che corrisponde a circa il 5-10% di tutti i pazienti con tumore germinale, va incontro a una ricaduta o progressione di malattia dopo chemioterapia di prima linea<sup>109</sup>.

Una chemioterapia di salvataggio basata sul cisplatino produce remissioni a lungo termine fino al 50% dei pazienti con seminoma e che ricadono dopo chemioterapia di prima linea<sup>56</sup>, e il 20-50% dei pazienti con nonseminoma, a seconda della presenza o meno di determinati fattori di rischio<sup>99</sup>. Fattori di rischio favorevoli sono considerati: una remissione completa alla chemioterapia di prima linea, ridotto volume tumorale e/o bassi livelli dei marker tumorali, primitivo del testicolo e assenza di siti metastatici viscerali non-polmonari, mentre fattori sfavorevoli sono una risposta incompleta, elevato volume tumorale e/o elevati livelli di marker tumorali, primitivo mediastinico, presenza di siti metastatici viscerali non-polmonari e ricadute tardive<sup>110-112</sup>. L'assenza, fino a poco tempo fa, di un consenso circa la stratificazione del rischio per i pazienti ricaduti o refrattari alla chemioterapia di prima linea ha contribuito alla eterogeneità dei risultati delle diverse esperienze. Un recente progetto dell'International Prognostic Factors Study Group<sup>113</sup> ha analizzato un database di 1.984 pazienti segnalati dai maggiori centri specializzati negli Stati Uniti e in Europa con GCT ricaduti dopo chemioterapia di prima linea basata sul cisplatino (almeno 3 cicli) per consentire l'identificazione di fattori prognostici per i trattamenti di salvataggio nei pazienti alla prima ricaduta. Sulla base di 5 variabili prognostiche indipendenti (istologia, sede del tumore primitivo, tempo alla progressione dopo prima linea, livelli di alfa-fetoproteina e betaHCG, presenza o meno di metastasi epatiche/ossee/cerebrali) è stato possibile definire 5 categorie di rischio in base a un punteggio da -1 a  $\geq 5$ . La progressione libera da malattia a 2 anni è stata del 75%, 51%, 40%, 26% e 6% nelle categorie di rischio molto basso (che include solo pazienti con seminoma), basso, intermedio, alto e molto alto, rispettivamente. Una successiva analisi su 1.594 pazienti dello stesso database con chiara indicazione a chemioterapia per malattia ricaduta<sup>114</sup>, che ha evidenziato un vantaggio di sopravvivenza libera da progressione e globale nel gruppo di pazienti trattati con terapia ad alte dosi (HDCT) rispetto ai soggetti che hanno ricevuto chemioterapia a dosi convenzionali (CDC). Tale vantaggio è stato osservato in ogni categoria prognostica tranne, in termini di sopravvivenza globale, nei soggetti a rischio molto basso che tuttavia includeva solo 76 pazienti.

I regimi standard per la malattia ricaduta sono: quattro cicli di PEI/VIP (cisplatino, etoposide, ifosfamide), quattro cicli di VeIP (vinblastina, ifosfamide, cisplatino), o quattro cicli di TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatino).

La chemioterapia ad alte dosi (HDCT) è stata largamente investigata nei GCT. Alla prima ricaduta, anche in assenza di studi prospettici conclusivi la HDCT rappresenta una valida opzione terapeutica in questi pazienti,<sup>114-118</sup>

Due o tre cicli di alte dosi di carboplatino ed etoposide, eventualmente preceduti da 1-2 cicli di chemioterapia a dosi convenzionale anche con finalità mobilizzanti le cellule staminali del sangue periferico, sono in grado di indurre remissioni a lungo termine in una percentuale elevata di pazienti [EBM IB: 113; EBM IIB: 108; EBM IIB: 111]<sup>118-122</sup>. Una singola somministrazione di HDCT dopo cicli di un regime a dosi convenzionali con utilizzo di schemi a tre farmaci non sembrano dare un vantaggio a fronte di una tossicità più rilevante<sup>113</sup>; pertanto non vengono consigliati dalla maggior parte degli autori<sup>118,123,124</sup>.

In terza o successive linee di trattamento in pazienti con GCT non è possibile fornire una raccomandazione di grado elevato. La HDCT è in grado di indurre un'elevata percentuale di remissioni a lungo termine [EBM IIB: 108; EBM IIB: 111]<sup>118,125,126</sup>, nettamente al di sopra di ciò che si può ottenere con regimi convenzionali, ma in questo ambito non esistono studi randomizzati.

Nei pazienti non candidabili ad un trattamento intensificato è possibile ricorrere a schemi di trattamento che includono farmaci di “nuova generazione” quali la gemcitabina, i taxani e l’oxaliplatino<sup>127-130</sup>, ma possono prevedere anche il reimpiego del cisplatino<sup>131</sup>. Pazienti refrattari al cisplatino hanno prognosi particolarmente severa e i regimi chemioterapici basati sul cisplatino inducono remissioni complete e durature in meno del 5% dei casi. In questi soggetti, se ancora con buon performance status e con adeguata riserva midollare, è consigliabile l’utilizzo di regimi di contenenti gemcitabina, oxaliplatino e taxani perché in grado di ottenere un beneficio clinico duraturo in una piccola parte di questi pazienti (5-15%)<sup>127-130</sup>. Risposte transitorie possono essere ottenute anche con l’utilizzo di etoposide orale. L’arruolamento in studi clinici con nuovi farmaci è raccomandato in questa fase di malattia.

#### 5.4 Chirurgia di salvataggio, “desperation surgery” e chirurgia massimale

Lesioni tumorali residue dopo la chemioterapia di salvataggio dovrebbero sempre essere reseccate entro 4-6 settimane dopo la normalizzazione dei marker o al momento dell’ottenimento del plateau dei marcatori. La chirurgia estesa dopo completamento della chemioterapia di salvataggio deve fare parte integrante del trattamento multimodale di questi pazienti<sup>130</sup>. La prognosi è marcatamente peggiore nei pazienti che arrivano a chirurgia dopo la seconda o terza linea di trattamento medico, così come nei pazienti con residuo di malattia che contenga tumore vitale. In questi pazienti un trattamento adiuvante non migliora la prognosi ed è pertanto non indicato.

È definita “desperation surgery” la situazione nella quale sono presenti marcatori a titolo ancora elevato, stabili, oppure in crescita dopo trattamento medico di salvataggio in pazienti con sedi di malattia potenzialmente reseccabile. Con questo approccio, si può ancora ottenere una lunga sopravvivenza malattia-specifica dal 15 al 54% dei casi<sup>86,130-133</sup>. In questa situazione, non sono disponibili dati confermati che permettano una stratificazione prognostica. La presenza di tumore attivo è comunemente considerato il fattore prognostico più rilevante, mentre l’elevazione della beta-hCG, alti titoli di AFP, residui retro peritoneali maggiori di 5 cm a una precedente chirurgia del retroperitoneo sono riportati quali ulteriori fattori peggiorativi della prognosi.<sup>131,134</sup>

È di fondamentale rilievo che ogni chirurgia di salvataggio sia attentamente pianificata con l’intervento di più specialisti (approccio interdisciplinare) al fine di ottenere la completa resezione della malattia<sup>135,136</sup>. L’approccio multidisciplinare è strettamente necessario allorché la pianificazione dell’intervento preveda con certezza o ponga delle condizioni di probabile rischio di resezione di uno o più organi nobili (resezioni intestinali, nefrectomia, resezione epatica, asportazione dei grossi vasi del retro peritoneo), che include quasi sempre anche una delicata fase ricostruttiva (cosiddetta chirurgia sovra massimale)<sup>137,138</sup>.

## 6. Il follow-up

Il follow-up è finalizzato all’individuazione precoce della ricaduta di malattia, alla diagnosi di secondi tumori e alla diagnosi e terapia di comorbidità legate alla malattia e/o ai trattamenti effettuati. La durata e intensità dei programmi di follow-up dipendono dal rischio stimato di ricaduta e dalle terapie effettuate.<sup>139</sup>

A seconda di tali fattori, i clinici dovrebbe considerare i seguenti aspetti:

- quasi tutti i casi di ricaduta avvengono nei primi due anni di follow-up, ma possono occorrere anche successivamente, per cui, la sorveglianza dovrebbe essere intensiva nei primi due anni, ma il follow-up dovrebbe poi essere proseguito annualmente anche oltre i cinque anni<sup>3</sup>;
- nel seminoma le ricadute sono meno frequenti di quelle da nonseminoma, ma tendono a essere più distribuite nell’arco degli anni;
- ogni visita di follow-up dovrebbe includere la palpazione testicolare, Un’ecografia scrotale dovrebbe essere eseguita regolarmente in pazienti ad alto rischio (storia di criptorchidismo, atrofia del testicolo, infertilità) e dovrebbe essere proseguita anche dopo 5 anni. La microlitiasi è comune dopo la chemioterapia e come tale non dovrebbe essere considerata un’anomalia [EBM IV]. Ciononostante tale rischio dovrebbe



essere monitorato in tutti i pazienti anche dopo 5 anni di follow-up, specie nei pazienti con testicolo superstite ipoplasico;

- gli effetti collaterali a lungo termine delle terapie hanno ricevuto grande attenzione negli ultimi anni (secondi tumori, malattie cardiovascolari e renali, disturbi uditivi, sindrome metabolica e disfunzioni gonadiche)<sup>140-142</sup> il monitoraggio e la prevenzione di queste specifiche complicanze a lungo termine dovrebbe essere parte della gestione del follow-up di questi pazienti.

Le informazioni circa le ottimali strategie di follow-up sono limitate a causa della carenza di studi clinici prospettici. Una recente revisione della letteratura esistente ha portato a indicazioni sulle diverse strategie di follow-up in base a istologia e trattamenti effettuati, cui ci si può riferire<sup>143</sup>. In ogni caso, è necessario fare attenzione al carico di radiazioni complessive cui sono sottoposti questi pazienti, cercando di limitare l'uso della TAC laddove chiaramente indicato. L'uso routinario della TAC dopo 5 anni di follow-up dovrebbe essere evitato a eccezione di sospetti di ricaduta tardiva o altre rare circostanze. La RMN e l'ecografia addominale non sono metodiche standard di follow-up per questi pazienti. Ciononostante la RMN può essere impiegata in alternativa alla TAC in centri con esperienza con tale metodica e/o in caso di precedenti severe reazioni al mezzo di contrasto iodato TC. La PET non ha alcun ruolo nel follow-up dei pazienti con tumore del testicolo.

## 7. I tumori non germinali del testicolo

I tumori non germinali costituiscono circa il 5% di tutte le neoplasie testicolari e comprendono una grande varietà di quadri neoplastici, in relazione al tessuto di origine. Il tumore a cellule di Leydig, spesso produce ormoni della sfera sessuale e può essere responsabile di fenomeni di pseudopubertà precoce nell'infanzia e di ginecomastia nell'adulto; meno del 10% metastatizza, ma di solito è impossibile distinguere su base istologica le forme benigne da quelle maligne<sup>144,145</sup>.

Le altre neoplasie dello stroma gonadico sono rappresentate dai tumori delle cellule di Sertoli, della granulosa e della teca, variamente combinati fra di loro; essi producono ormoni steroidei che possono causare femminilizzazione con atrofia degli organi genitali maschili e, nel 10% dei casi, assumono un decorso clinico maligno, con metastatizzazione a distanza<sup>146,147</sup>.

I tumori non epiteliali osservabili con maggior frequenza a livello testicolare sono i linfomi maligni che possono essere primitivi - in questo caso si tratta, di regola, di linfomi non Hodgkin - oppure espressione di localizzazioni secondarie della malattia sistemica. Spesso bilaterali, presentano un quadro istopatologico che può creare confusioni con il seminoma e il carcinoma embrionale, per cui la diagnosi corretta può essere raggiunta solo attraverso un esame istologico accurato<sup>148</sup>.

### Diagnosi e trattamento

I tumori non germinali si manifestano con una tumefazione intratesticolare apprezzabile molto spesso solo con l'ecografia. La diagnosi è intraoperatoria e non sempre è necessario eseguire una orchifunicolectomia radicale. La organ-sparing surgery è stata di recente proposta nella terapia delle neoformazioni del testicolo, tuttavia ancora non esiste un consenso sulle sue indicazioni.

Pertanto, è indicata una stadiazione completa anche per i tumori di natura incerta fra benigna e maligna: Ecografia testicolare bilaterale, AFP e b-HCG e profilo ormonale: LH, FSH, 17-betaestradiolo e testosterone plasmatico; utile anche può risultare lo spermogramma per valutare lo stato di fertilità del paziente.

Per quanto riguarda i linfomi, dopo l'orchietomia e gli esami di stadiazione, il trattamento sarà quello impiegato nelle forme extralinfonodali. Negli altri casi, la linfadenectomia retroperitoneale rappresenta l'opzione terapeutica principale, da adottare sicuramente nelle forme con istologia maligna o in presenza di adenopatie sospette, mentre la sua utilità profilattica nei casi a basso potenziale di malignità con staging clinico negativo è tuttora oggetto di discussione.

## 8. Bibliografia

1. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, Fossa SD, Mead GM, de Wit R, de Mulder PH, Neymark N, Lallemand E, Kaye SB: Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J Natl Cancer Inst*, 91: 839–846, 1999.
2. van Dijk MR, Steyerberg EW, Habbema JD: Survival of non-seminomatous germ cell cancer patients according to the IGCC classification: An update based on meta-analysis. *Eur J Cancer*, 42: 820-826, 2006.
3. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP, EAU Guidelines on Testicular Cancer: 2011 Update. *Eur Urol*, 608: 304-319, 2011.
4. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Albers P, Beyer J, Kollmannsberger C, Fossa SD, Skakkebaek NE, de Wit R, Fizazi K, Droz JP, Pizzocaro G, Daugaard G, de Mulder PHM, Horwich A, Oliver T, Huddart R, Rosti G, Paz Ares L, Pont O, Hartmann JT, Aass N, Algaba F, Bamberg M, Bodrogi I, Bokemeyer C, Classen J, Clemm S, Culine S, de Wit M, Derigs HG, Dieckmann KP, Flasshove M, Garcia del Muro X, Gerl A, Germa-Lluch JR, Hartmann M, Heidenreich A, Hoeltl W, Joffe J, Jones W, Kaiser G, Klepp O, Kliesch S, Kisbenedek L, Koehrmann KU, Kuczyk M, Laguna MP, Leiva O, Loy V, Mason MD, Mead GM, Mueller RP, Nicolai N, Oosterhof GON, Pottek T, Rick O, Schmidberger H, Sedlmayer F, Siegert W, Studer U, Tjulandin S, von der Maase H, Walz P, Weinknecht S, Weissbach L, Winter E, Wittekind C: European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol*, 15: 1377-1399, 2004.
5. Gori S, Porrozzì S, Roila F, Gatta G, De Giorgi U, Marangolo M: Germ cell tumours of the testis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 53: 141-164, 2005.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Testicular Cancer Version. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/testicular.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/testicular.pdf)
7. National Cancer Institute - PDQ. Testicular Cancer <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/testicular/healthprofessional/>
8. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB: Cancer incidence in five continents, vol. VIII. IARC Scientific Publications No. 155. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2002.
9. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P: Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol*, 170: 5–11, 2003.
10. Heidenreich A, Weissbach L, Höltl W, Albers P, Kliesch S, Köhrmann KU, Dieckmann KP: Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. *J Urol*, 166: 2161–2165, 2001.
11. Pizzocaro G, Nicolai N, Salvioni R, Piva L, Faustini M, Zanoni F, Milani A: Comparison between clinical and pathological staging in low stage nonseminomatous germ cell testicular tumors. *J Urol*, 148: 76, 1992.
12. May M, Helke C, Nitzke T, Seehafer M, Vogler H, Hoschke B: Diagnostic value of tumour marker regression models in stage I marker-positive testicular cancer. *Urol Int*, 73: 329-336, 2004.
13. Donohue JP, Foster RS: Retroperitoneal lymphadenectomy in staging and treatment. The development of nervesparing techniques. *Urol Clin North Am*, 25: 461, 1998.
14. Leibovitch L, Foster RS, Kopecky KK, Donohue JP: Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell tumor using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. *J Urol*, 154: 1759–1763, 1995.
15. Magelssen H, Haugen TB, von Düring V, Melve KK, Sandstad B, Fossa SD. Twenty years experience with semen cryopreservation in testicular cancer patients: who needs it? *Eur Urol*, 48: 779-785, 2005.
16. American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual 6<sup>th</sup> Edition. Springer-Verlag, New York, 2002.
17. International Germ Cell Consensus Classification. A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol*, 15: 594-603, 1997.
18. Rajpert-De Meyts E, Giwercman A, Skakkebaek NE: Carcinoma in Situ of the Testis. A Precursor of Testicular Germ Cell Cancer: Biological and Clinical Aspects. In Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, editors. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Second Edition, Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins. 2000, pp 897-908.
19. Hoei-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, Skakkebaek NE: Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *Ann. Oncol*, 16: 863-868, 2005.
20. Giwercman A, Cantell L, Marks A: Placental-like alkaline phosphatase as a marker of carcinoma-in-situ of the testis. Comparison with monoclonal antibodies M2A and 43-9F. *APMIS*, 99: 586-594, 1991.
21. Giwercman A, Müller J, Skakkebaek NE: Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes from 399 men who died suddenly and unexpectedly. *J Urol*, 145: 77-80, 1991.

22. Gouveia Brazao CA, Pierik FH, Oosterhuis JW, Dohle GR, Looijenga LH, Weber RF: Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. *J Urol*, 171: 158-160, 2004.
23. Giwercman A, Bruun E, Frimodt-Moller C, Skakkebaek NE: Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. *J Urol*, 142: 998-1002, 1989.
24. Harland SJ, Cook PA, Fossa SD, Horwich A, Mead GM, Parkinson MC, Roberts JT, Stenning SP: Intratubular germ cell neoplasia of contralateral testis in testicular cancer: defining high risk group. *J Urol*, 160: 1353-1357, 1998.
25. Taberero J, Paz-Ares L, Salazar R, Lianes P, Guerra J, Borrás J, Villavicencio H, Leiva O, Cortés-Funes H: Incidence of contralateral germ cell testicular tumors in South Europe: report of the experience at 2 Spanish university hospitals and review of the literature. *J Urol*, 171: 164-167, 2004.
26. Tavolini IM, Bettella A, Boscolo Berto R, Bassi P, Longo R, Menegazzo M, Garolla A, Foresta C: Immunostaining for placental alkaline phosphatase on fine-needle aspiration specimen to detect noninvasive testicular cancer: a prospective evaluation in cryptorchid men. *BJU Intern*, 97: 950-954, 2006.
27. Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Müller J: Carcinoma in situ of the undescended testis. *Urol Clin North Am*, 9: 377-385, 1982.
28. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, Bremnes RM, Langberg CW, Laurell A, Stierner UK, Ståhl O, Cavallin-Ståhl EK, Klepp OH, Dahl O, Cohn-Cedermark G. Management of Seminomatous Testicular Cancer: a binational prospective population-Based Study From the Swedish Norwegian Testicular Cancer Study Group (SWENOTECA). *J Clin Oncol* 2011; 28:
29. Mead GM, Fossa SD, Oliver RT, Joffe JK, Huddart RA, Roberts JT, Pollock P, Gabe R, Stenning SP. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Feb 2;103(3):241-9.
30. Aparicio J, Maroto P, del Muro XG, Gumà J, Sánchez-Muñoz A, Margelí M, Doménech M, Bastús R, Fernández A, López-Brea M, Terrassa J, Meana A, del Prado PM, Sastre J, Satrustegui JJ, Gironés R, Robert L, Germà JR. Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: the third Spanish Germ Cell Cancer Group study. *J Clin Oncol*. 2011 Dec 10;29(35):4677-81.
31. Chung P, Mayhew LA, Warde P, Winqvist E, Lukka H; Management of stage I seminomatous testicular cancer: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 Feb;22(1):6-16.
32. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, von der Maase: Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol*, 20: 4448-4452, 2002.
33. Aparicio J, Germà JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Arranz JA, Saenz A, Barnadas A, Dorca J, Guma J, Olmos D, Bastus R, Carles J, Almenar D, Sanchez M, Paz-Ares L, Satrustegui JJ, Mellado B, Balil A, Lopez-Brea M, Sanchez A: Risk-adaptive management for patients with clinical stage I seminoma: the second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group Study *J Clin Oncol*, 23: 8717-8723, 2005.
34. Travis LB, Curtis RE, Storm H, Hall P, Holowaty E, Van Leeuwen FE, Kohler BA, Pukkala E, Lynch CF, Andersson M, Bergfeldt K, Clarke EA, Wiklund T, Stoter G, Gospodarowicz M, Sturgeon J, Fraumeni JF Jr, Boice JD Jr: Risk of second malignant neoplasm among long-term survivors of testicular cancer *J Natl Cancer Inst*, 89: 1429-1439, 1997.
35. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, Dearnaley DP: Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer, *J Clin Oncol*, 21: 1513-1523, 2003.
36. Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, Strom SS: Mortality after cure of testicular seminoma *J Clin Oncol*, 22: 640-647, 2004.
37. van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, Gietema JA, ten Bokkel Huinink WW, Rodrigus PT, Schimmel EC, Aleman BM, van Leeuwen FE: Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivor of testicular cancer *J Clin Oncol*, 24: 467-475, 2006.
38. Taylor MB, Carrington BM, Livsey JE, Logue JP: The effect of radiotherapy changes on sites of relapse in stage I testicular seminoma *Clin Radiol*, 56: 116-119, 2001.
39. Fossa SD, Horwich A, Russell JM, Roberts JT, Cullen MH, Hodson NJ, Jones WG, Yosef H, Duchesne GM, Owen JR, Grosch EJ, Chetiyawardana AD, Reed NS, Widmer B, Stenning SP: Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial. *J Clin Oncol*, 17: 1146-1154, 1999.
40. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Horwich A, Stenning SP: Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation of Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol*, 25: 1200-1208, 2005.
41. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJ, Joffe JK, de Wit R, Aass N, Graham JD, Coleman R, Kirk SJ, Stenning SP; MRC TE19 collaborators and the EORTC 30982 collaborators: Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment stage I seminoma: a randomized trial. *Lancet*, 366: 293-300, 2005.

42. Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, Joffe JK, Aass N, Coleman R, Gabe R, Pollock P, Stenning SP. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol*. 2011 Mar 10;29(8):957-62.
43. Powles T, Robinson D, Shamash J, Moller H, Tranter N, Oliver T. The long-term risks of adjuvant carboplatin treatment for stage I seminoma of the testis. *Ann Oncol*. 2008 Mar;19(3):443-7.
44. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl ML, Sauer R, Weinknecht S, Köhrmann KU, Bamberg M: Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol*, 21: 1101–1106, 2003.
45. Chung PW, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Jewett MA, Sturgeon JF, Tew-George B, Bayley AJ, Catton CN, Milosevic MF, Moore M, Warde PR: Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. *Eur Urol*, 45: 754-760, 2004.
46. Krege S, Souchon R, Schmoll HJ: Interdisciplinary consensus on diagnosis and treatment of testicular germ cell tumours: result of an updated conference on evidence-based medicine. *Eur Urol*, 40: 373-391, 2001.
47. Domont J, Laplanche A, de Crevoisier R, Theodore, P. Wibault, K. Fizazi: A risk-adapted strategy of radiotherapy and cisplatin-based chemotherapy in stage II seminoma: results of a 20-year experience. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2005; 4571 (abstr)
48. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, Schulze H, Heidenreich A, de Riese W, Loy V, Bierhoff E, Wittekind C, Fimmers R, Hartmann M: Risk factors for relapse in clinical stage nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group trial. *J Clin Oncol*, 21: 1505–1512, 2003.
49. Nicolai N, Miceli R, Necchi A, et al. Retroperitoneal lymph node dissection with no adjuvant chemotherapy in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours: long-term outcome and analysis of risk factors of recurrence. *Eur Urol*. 2010 Dec;58(6):912-8.
50. Madej G, Pawinski A: Risk-related adjuvant chemotherapy for stage I non-seminoma of the testis. *Clin Oncol*, 3: 270–272, 1991.
51. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, Cavallin-Stahl E, Stierner U, Solberg A, Langberg C, Bremnes RM, Laurell A, Wijkstrøm H, Klepp O. Risk-Adapted Treatment in Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Testicular Cancer: The SWENOTECA Management Program. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2122-2188.
52. Freedman LS, Parkinson MC, Jones WG, Oliver RT, Peckham MJ, Read G, Newlands ES, Williams CJ: Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchiectomy alone. *Lancet*, 2: 294-298, 1987.
53. Read G, Stenning SP, Cullen MH, Parkinson MC, Horwich A, Kaye SB, Cook PA: Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol*, 10: 1762, 1992.
54. Nicolai N, Miceli R, Artusi R, Piva L, Pizzocaro G: A simple model for predicting nodal metastasis in patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors undergoing retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol*, 171: 172-176, 2004.
55. Pont J, Holth W, Kosak D, Machacek E, Kienzer H, Julcher H, Honetz N: Risk-adapted treatment choice in stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer by regarding vascular invasion in the primary tumor: a prospective trial. *J Clin Oncol*, 8: 16–19, 1990.
56. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, Fossa SD, Kaye SB, Horwich AH, Harland SJ, Williams MV, Jakes R: Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol*, 14: 1106, 1996.
57. Nicolai N, Pizzocaro G: A surveillance study of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: 10-year follow-up. *J Urol*, 154: 1045, 1995.
58. Langstroer P, Rosen MA, Griebing TL, Thrasher B: Ejaculatory function in stage T1 nonseminomatous germ cell tumors: retroperitoneal lymph node dissection versus surveillance-a decision analysis. *J Urol*, 168: 1396–1401, 2002.
59. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG, Bihle R: Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): modifications of technique and impact on ejaculation. *J Urol*, 149: 237, 1993.
60. Rassweiler et al *European urology* 54 ( 2 0 0 8 ) 1004–1019; Rassweiler JJ, Scheitlin W, Heidenreich A, Laguna MP, Janetschek G. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: does it still have a role in the management of clinical stage I nonseminomatous testis cancer? A European perspective. *Eur Urol*. 2008 Nov;54(5):1004-15.
61. Nicolai N, Colechia M, Biononi D, Catanzaro M, Stagni S, Torelli T, Necchi A, Piva L, Milani A, Salvioni R. Concordance and Prediction Ability of Original and Reviewed Vascular Invasion and Other Prognostic Parameters of Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Testicular Tumors After Retroperitoneal Lymph Node Dissection *Journal of Urology* 2011; 186, Issue 4, Pages 1298-1302



62. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, Hall P, Holowaty E, Andersen A, Pukkala E, Andersson M, Kaijser M, Gospodarowicz M, Joensuu T, Cohen RJ, Boice JD Jr, Dores GM, Gilbert ES: Second Cancers Among 40,576 Testicular Cancer Patients: Focus on Long-term Survivors. *J Natl Cancer Inst*, 97: 1354-1365, 2005.
63. Culine S, Theodore C, Terrier-Lacombe MJ, Droz JP: Primary chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis and biological disease only after orchiectomy. *J Urol*, 155: 1296-1298, 1996.
64. Davis BE, Herr HW, Fair WR, Bosl GJ: The management of patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis with serologic disease only after orchiectomy. *J Urol*, 152: 111-113, 1994.
65. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, Pichlmeier U, Hartmann M, Keller L: RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol*, 37: 582-594, 2000.
66. Neyer M, Peschel R, Akkad T, Springer-Stöhr B, Berger A, Bartsch G, Steiner H: Long-term results of laparoscopic retroperitoneal lymph-node dissection for clinical stage I non seminomatous germ-cell testicular cancer. *J Endourol*, 21: 180-183, 2007.
67. Pizzocaro G, Monfardini S: No adjuvant chemotherapy in selected patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol*, 131: 677-680, 1984.
68. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, Muggia FM, Weiss RB, Donohue JP, Paulson DF, Brunner KW, Jacobs EM, Spaulding JT: Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer patients. *N Engl J Med*, 317: 1433-1438, 1987.
69. Weissbach L, Hartlapp JH: Adjuvant chemotherapy of metastatic stage II nonseminomatous testis tumor. *J Urol*, 146: 1295-1298, 1991.
70. Kondagunta GV, Sheinfeld J, Mazumdar M, Mariani TV, Bajorin D, Bacik J, Bosl GJ, Motzer RJ: Relapse-free and overall survival in patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell cancer treated with etoposide and cisplatin adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*, 22: 464-467, 2004.
71. Gregory C, Peckham MJ: Results of radiotherapy for stage II testicular seminoma. *Radiother Oncol*, 6: 285-292, 1986.
72. Willan BD, McGowan DG: Seminoma of the testis: a 22-year experience with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 11: 1769-1775, 1985.
73. 4. Saxman SB, Finch D, Gonin R, et al. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indiana University Experience. *J Clin Oncol* 1998 Feb;16(2):702-6.
74. de Wit R, Stoter G, Kaye SB, et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997 May;15(5):1837-43.
75. Horwich A, Sleijfer DT, Fosså SD, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide and cisplatin compared with bleomycin, etoposide and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer trial. *J Clin Oncol* 1997 May;15(5):1844-52.
76. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, et al. Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Center (GETUG T93BP). Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol* 2007 May;18(5):917-24.
77. Grimson PS, Stockler MR, Thomson DB, et al. *J Natl Cancer Inst* 2010. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ cell tumors: updated analysis of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Aug 18;102(16):1253-62.
78. De Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer* 1998 Sep;78(6):828-32.
79. De Wit R, Louwerens M, de Mulder PH, et al. Management of intermediate-prognosis germ-cell cancer: results of a phase I/II study of Taxol-BEP. *Int J Cancer* 1999 Dec;83(6):831-3.
80. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998 Apr;16(4):1287-93.
81. O'Sullivan, R. A. Huddart, A. R. Norman et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *J. M. Annals of Oncology* 14: 91-96, 2003.

82. de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PH, Mead GM, Fossa SD, Cook P, de Prijck L, Stenning S, Collette L: Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol*, 19: 1629-1640, 2001.
83. Fossa SD, de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PH, Mead GM, Cook P, de Prijck L, Stenning S, Aaronson NK, Bottomley A, Collette L: Quality of life in good prognosis patients with metastatic germ cell cancer: a prospective study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group/Medical Research Council Testicular Cancer Study Group (30941/TE20). *J Clin Oncol*, 21: 1107-1118, 2003.
84. Massard C, Plantade A, Gross-Goupil M, et al. Poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumours (NSGCTs): should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? *Ann Oncol* 2010 Aug;21(8):1585-8.
85. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Cantor SB, Crawford J, Cross SJ, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC: 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*, 24: 3187-3205, 2006.
86. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007 Jan;25(3):247-56.
87. Droz JP, Kramar A, Biron P, et al. Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG). Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic nonseminomatous germ-cell tumours: mature results of a randomised trial. *Eur Urol* 2007 Mar;51(3):739-46; discussion 747-8.
88. Daugaard G, Skoneczna I, Aass N, et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol* 2011 May;22(5):1054-61.
89. Motzer R, Bosl G, Heelan, et al: Residual mass: An indication for further therapy in patients with advanced seminoma following systemic chemotherapy. *J Clin Oncol* 5:1065-1070, 1987
90. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, et al: Management of residual mass in advanced seminoma: Results and recommendations from the Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 14:454-460, 1996
91. Horwich A, Paluchowska B, Norman A, et al: Residual mass following chemotherapy of seminoma. *Ann Oncol* 1997; 8:37-40.
92. Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol* 1997; 157:860-862.
93. Heidenreich A, Thuer D, Polyakov S. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced germ cell tumours of the testis. *Eur Urol* 2008; 53:260-272.
94. Ganjoo KN, Chan RJ, Sharma M, Einhorn LH. Positron emission tomography scans in the evaluation of postchemotherapy residual masses in patients with seminoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:3457-3460.
95. De Santis M, Bokemeyer C, Becherer A et al. Predictive impact of 2-18fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3740-3744.
96. Hinz S, Schrader M, Kempkensteffen C et al. The role of positron emission tomography in the evaluation of residual masses after chemotherapy for advanced stage seminoma. *J Urol* 2008; 179: 936-940.
97. Johns Putra L, Lawrentschuk N, Ballok Z et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluation of germ cell tumor after chemotherapy. *Urology* 2004; 64: 1202-1207.
98. Lewis DA, Tann M, Kesler K, McCool A, Foster RS, Einhorn LH: Positron Emission Tomography Scans in Postchemotherapy Seminoma Patients With Residual Masses: A Retrospective Review From Indiana University Hospital. *J Clin Oncol* 2006, 24: e54 - e55.
99. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, Lang A, Kletter K, Dohmen BM, Dittrich C, Pont J: 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol*, 22: 1034-1039, 2004.
100. M. Bachner, Y. Loriot, M. Gross-Goupil, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residual lesions: a retrospective validation of the SEMPET trial. *Ann Oncol* 1-6. 2011.

101. De Giorgi U, Pupi A, Fiorentini G, Rosti G, Marangolo M: FDG-PET in the management of germ cell tumor. *Ann Oncol*, 16(Suppl 4): iv90-iv94, 2005.
102. Hartmann JT, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Candelaria M, Bokemeyer C. Postchemotherapy resections of residual masses from metastatic non-seminomatous testicular germ cell tumors. *Ann Oncol*. 1997;8:531–538.
103. Aprikian AG, Herr HW, Bajorin DF, Bosl GJ. Resection of postchemotherapy residual masses and limited retroperitoneal lymphadenectomy in patients with metastatic testicular nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer*. 1994;74: 1329–1334.
104. Hendry WF, A'Hern RP, Hetherington JW, Peckham MJ, Dearnaley DP, Horwich A: Para-aortic lymphadenectomy after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumors: prognostic value and therapeutic benefit, *Br J Urol*, 71: 208–213, 1993.
105. Tekgul S, Özen HA, Celebi I, Ozgu I, Ergen A, Demircin M, Remzi D: Postchemotherapeutic surgery for metastatic testicular germ cell tumors: results of extended primary chemotherapy and limited surgery. *Urology*, 43: 349–354, 1994.
106. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, Germà-Lluch JR, Bouzy J, Ragan D, Bokemeyer C, Gerl A, Fléchon A, de Bono JS, Stenning S, Horwich A, Pont J, Albers P, De Giorgi U, Bower M, Bulanov A, Pizzocaro G, Aparicio J, Nichols CR, Théodore C, Hartmann JT, Schmoll HJ, Kaye SB, Culine S, Droz JP, Mahé C: Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy—results from an international study group, *J Clin Oncol*, 19: 2647–2657, 2001.
107. Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A, Chen I, Salvioni R, Hartmann JT, De Santis M, Daugaard G, Flechon A, De Giorgi U, Tjulandin S, Schmoll HJ, Bouzy J, Fossa SD, Fromont G: Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with post-chemotherapy viable non-seminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 International study. *Ann Oncol*, 2009
108. Christian Kollmannsberger, Karin Oechsle, Bernhard M. Dohmen, et al. Prospective Comparison of [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Conventional Assessment by Computed Tomography Scans and Serum Tumor Markers for the Evaluation of Residual Masses in Patients with Nonseminomatous Germ Cell Carcinoma. *Cancer* 2002, 94:2353-2362
109. Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH: Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor, *J Clin Oncol* 16: 2500–2504, 1998.
110. Beyer J, Rick O, Siegert W, Bokemeyer C: Salvage chemotherapy in relapsed germ cell tumor. *Word J Urol*, 19: 90-93, 2001.
111. Kondagunta GV, Motzer RJ: Chemotherapy for advanced germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 24: 5493-5502, 2006.
112. Fossa SD, Stenning SP, Gerl A, Horwich A, Clark PI, Wilkinson PM, Jones WG, Williams MV, Oliver RT, Newlands ES, Mead GM, Cullen MH, Kaye SB, Rustin GJ, Cook PA: Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer*, 80: 1392-1399, 1999.
113. The International Prognostic Factors Study Group. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:4906-4911.
114. Lorch A, Bascoil-Mollevi C, Kramar A, et al. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. *J Clin Oncol* 2011;29:2178-84.
115. De Giorgi U, Rosti G, Papiani G, Marangolo M: The status of high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell transplantation in germ cell tumor patients. *Haematologica*, 87: 95-104, 2002.
116. Rosti G, De Giorgi U, Salvioni R, Papiani G, Sebastiani L, Argani M, Monti G, Ferrante P, Pizzocaro G, Marangolo M: Salvage high-dose chemotherapy in patients with germ cell tumors: an Italian experience with 84 patients. *Cancer*, 95: 309-315, 2002.
117. Pico JL, Rosti G, Kramar A, Wandt H, Koza V, Salvioni R, Theodore C, Lelli G, Siegert W, Horwich A, Marangolo M, Linkesch W, Pizzocaro G, Schmoll HJ, Bouzy J, Droz JP, Biron P: A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol*, 16:1152–1159, 2005.
118. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abonour R: High-Dose Chemotherapy and Stem-Cell Rescue for Metastatic Germ-Cell Tumors. *N Engl J Med*, 357: 340-348, 2007.
119. Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT, Metzner B, Schmidt-Wolf IG, Berdel WE, Weissinger F, Schleicher J, Egerer G, Haas A, Schirren R, Beyer J, Bokemeyer C, Rick O: Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 25: 2778-2784, 2007.
120. De Giorgi U, Demirel T, Wandt H, Taverna C, Siegert W, Bornhauser M, Kozak T, Papiani G, Ballardini M, Rosti G: Second-line high-dose chemotherapy in patients with mediastinal and retroperitoneal primary non-seminomatous germ cell tumors: the EBMT experience. *Ann Oncol*, 16: 146-151, 2005.

121. Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, Fischer P, Turkula S, Ishill N, Patil S, Bains, Reich LM, Bosl GJ, Motzer RJ: RJTI-CE High-Dose Chemotherapy for Patients With Previously Treated Germ Cell Tumors: Results and Prognostic Factor Analysis. *J Clin Oncol* 2010, 28: 1706-1713.
122. Banna GL, De Giorgi U, Ferrari B, Castagna L, Alloisio M, Marangolo M, Rosti G, Santoro A: Is high-dose chemotherapy after primary chemotherapy a therapeutic option for patients with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumor? *Biol Blood Marrow Transplant*, 12: 1085-1091, 2006.
123. Lorch A, Kleinhans A, Kramar A et al. Sequential Versus Single High-Dose Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Germ Cell Tumors: Long-Term Results of a Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2012;30:800-805.
124. Simonelli M, Rosti G, Banna GL et al. Intensified chemotherapy with stem-cell rescue in germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2012;23:815-822.
125. Lorch A, Neubauer A, Hackenthal M, et al. High-dose chemotherapy (HDCT) as second-salvage treatment in patients with multiple relapsed or refractory germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2010;21:820-25.
126. De Giorgi U, Rosti G, Salvioni R, Papiani G, Ballardini M, Pizzocaro G, Marangolo M: Long-term outcome of salvage high-dose chemotherapy in patients with germ cell tumor with poor prognostic features. *Urol Oncol* 2011; 29:284-290.
127. Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, Loehrer PJ Sr, Kuzel T, Vaughn D, Wilding G: Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 20: 1859-1863, 2002.
128. De Giorgi U, Rosti G, Aieta M, Testore F, Burattini L, Fornarini G, Naglieri E, Lo Re G, Zumaglini F, Marangolo M: Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory nonseminomatous germ cell tumor. *Eur Urol*, 50: 1032-1038, 2006.
129. Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, Schoeffski P, Metzner B, Hartmann JT, Rick O, Stengele K, Hohloch K, Spott C, Kanz L, Bokemeyer C: Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 22: 108-114, 2004.
130. Oechsle K, Kollmannsberger C, Honecker F, Mayer F, Waller CF, Hartmann JT, Boehlke I, Bokemeyer C. Long-Term Survival After Treatment with Gemcitabine and Oxaliplatin With and Without Paclitaxel Plus Secondary Surgery in Patients with Cisplatin-Refractory and/or Multiply Relapsed Germ Cell Tumors. *Eur Urol* 2011;850-855.
131. Beck SDW, Foster RS, Bihle R, Einhorn LH, Donohue JP. Outcome Analysis for Patients With Elevated Serum Tumor Markers at Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection. *J Clin Oncol* 2005;23(25):6149-6156,
132. Nicolai N, Necchi A, Gianni L, Piva L, Biondi D, Torelli T, Stagni S, Milani A, Pizzocaro G, Salvioni R. Long-term results of a combination of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine for salvage therapy in male germ-cell tumours. *BJU Int* 2009 Feb 23.
133. Albers P, Ganz A, Hanning E, Miersch WD, Muller SC: Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers. *J Urol*, 164: 381-384, 2000.
134. Eggener et al, 2007a. Eggener SE, Carver BS, Loeb S, et al: Pathologic findings and clinical outcomes of patients undergoing retroperitoneal lymph node dissection following multiple chemotherapy regimens for metastatic testicular germ cell tumors. *Cancer* 2007; 109:528-535.
135. Carver BS, Shayegan B, Eggener S, Stasi J, Motzer RJ, Bosl GJ, Sheinfeld J. Incidence of metastatic nonseminomatous germ cell tumor outside the boundaries of a modified postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4365-9.
136. Fléchon A, Tavernier E, Boyle H, Meeus P, Rivoire M, Droz J. Long-term oncological outcome after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumour. *BJU Int*. 2010 Sep;106(6):779-85.
137. Heidenreich A, Thüer D, Polyakov S. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced germ cell tumours of the testis. *Eur Urol*. 2008;53(2):260-72.
138. Stephenson AJ, Tal R, Sheinfeld J. Adjunctive nephrectomy at post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Urol*. 2006 Nov;176(5):1996-9;
139. De Giorgi U, Tana S, Rosti G: Follow-up strategy of germ cell tumour patients. *Ann Oncol*, 17: 529-530, 2006.
140. Fizazi K, Chen I, Logothetis CJ: Germ-cell tumor survivors: the price for cure. *Ann Oncol* 13:187-189, 2002.
141. Huddart RA, Norman A, Moynihan C, Horwich A, Parker C, Nicholls E, Dearnaley DP: Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer*, 93: 200-207, 2005.
142. Sagstuen H, Aass N, Fosså SD, Dahl O, Klepp O, Wist EA, Wilsgaard T, Bremnes RM: Blood pressure and body mass index in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*, 23: 4980-4990, 2005.



143. van As NJ, Gilbert DC, Money-Kyrle J, Bloomfield D, Beesley S, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA. Evidence-based pragmatic guidelines for the follow-up of testicular cancer: optimising the detection of relapse. *Br J Cancer*. 2008 Jun 17;98(12):1894-902.
144. Colecchia M, Nistal M, Gonzalez-Peramato P, Carmignani L, Salvioni R, Nicolai N, Regadera J. Leydig cell tumor and hyperplasia: a review. *Annal Quant Cytol Histol*, 29: 139-147, 2007.
145. Carmignani L, Colombo R, Gadda F, Galasso G, Lania A, Palou J, Algaba F, Villavicencio H, Colpi GM, Decobelli O, Salvioni R, Pizzocaro G, Rigatti P, Rocco F. Conservative surgical therapy for leydig cell tumor. *J Urol*, 178: 507-511, 2007.
146. Di Tonno F, Tavolini IM, Belmonte P, Bertoldin R, Cossaro E, Curti P, D'Incà G, Fandella A, Guaitoli P, Guazzieri S, Mazzariol C. Lessons from 52 patients with leydig cell tumor of the testis: the GUONE (North-Eastern Uro-Oncological Group, Italy) experience. *Urol Int*, 82: 152-157, 2009.
147. Featherstone JM, Fernando HS, Theaker JM, Simmonds PD, Hayes MC, Mead GM. Sex cord stromal testicular tumors: a clinical series--uniformly stage I disease. *J Urol*, 181: 2090-2096, 2009.
148. Verma N, Lazarchick J, Gudena V, Turner J, Chaudhary UB. Testicular lymphoma: an update for clinicians. *Am J Med Sci*, 336: 336-341, 2008.

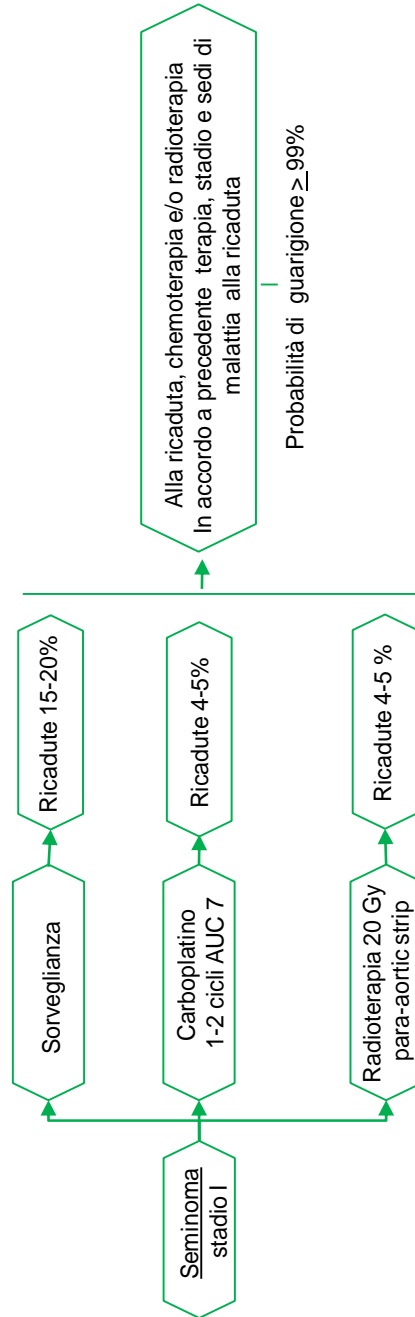
## 9. Algoritmi

<b>Tabella 1: Classificazione prognostica internazionale delle neoplasie germinali del testicolo metastatiche (IGCCG 1997)</b>	
<b>Buona Prognosi</b>	
<b>Non-seminoma</b> Criteri (tutti inclusi): primitività testicolare o retroperitoneale, "bassi valori" dei markers e assenza di metastasi viscerali extrapolmonari (es. fegato, sistema nervoso centrale, osso, intestino ecc.).	Sopravvivenza libera da malattia a 5 anni: 89% Sopravvivenza globale a 5 anni: 92% "Bassi valori" dei markers: AFP < 1000 ng/ml, $\beta$ -HCG < 1000 ng/ml (< 5000 UI/L) e LDH < 1,5 volte il limite superiore della norma.
<b>Seminoma</b> Criteri (tutti inclusi): qualsiasi primitività, AFP normale, qualsiasi valore di $\beta$ -HCG e LDH e assenza di metastasi viscerali extrapolmonari.	Sopravvivenza libera da malattia a 5 anni: 82% Sopravvivenza globale a 5 anni: 86%.
<b>Prognosi Intermedia</b>	
<b>Non-seminoma</b> Criteri (tutti inclusi): primitività testicolare o retroperitoneale, valori intermedi di markers e assenza di metastasi viscerali extrapolmonari.	Sopravvivenza libera da malattia a 5 anni: 75% Sopravvivenza globale a 5 anni: 80% "Valori intermedi" dei markers: AFP 1000-10000 ng/ml e/o $\beta$ -HCG 1000-10000 ng/ml (5000-50000 UI/L) e/o LDH 1,5-10 volte il limite superiore della norma.
<b>Seminoma</b> Criteri (tutti inclusi): qualsiasi primitività, metastasi viscerali extrapolmonari, AFP normale, qualsiasi valore di $\beta$ -HCG, qualsiasi valore di LDH.	Sopravvivenza libera da malattia a 5 anni: 67% Sopravvivenza globale a 5 anni: 72%.
<b>Cattiva Prognosi</b>	
<b>Non-seminoma</b> Criteri (almeno uno): primitività mediastinica, metastasi viscerali extrapolmonari o "elevati livelli" di markers.	Sopravvivenza libera da malattia a 5 anni: 41% Sopravvivenza globale a 5 anni: 48%* "Valori elevati" dei markers: AFP > 10000 ng/ml o $\beta$ -HCG > 10000 ng/ml (> 50000 UI/L) o LDH > 10 volte il limite superiore della norma.
<b>Seminoma</b> Nessun paziente classificato a cattiva prognosi.	

\* Negli anni '80 la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti a cattiva prognosi è probabilmente cresciuta a 60-65%.<sup>2</sup>

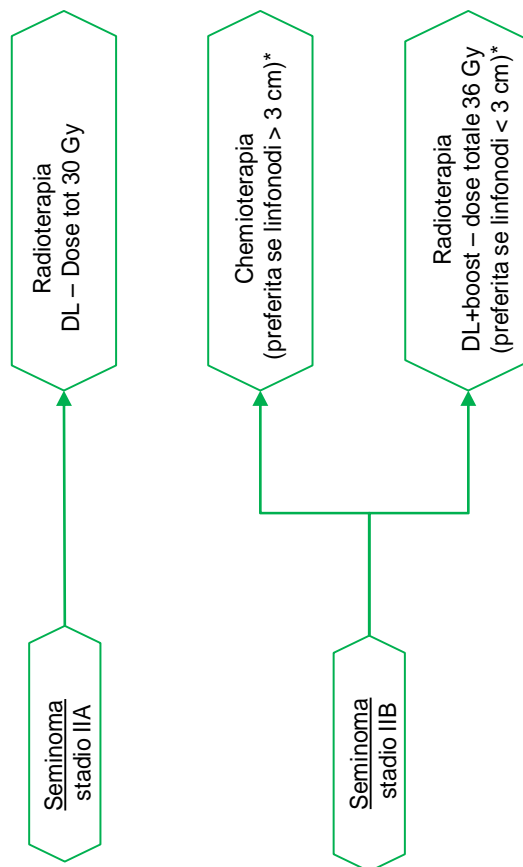
**Legenda:**  
 IGCCG: International germ-cell cancer collaborative group.  
 AFP: alfa-fetoproteina,  $\beta$ -HCG: beta-coriogonadotropina umana.  
 LDH: lattico-deidrogenasi

**ALGORITMO 1- Seminoma stadio clinico I**



N.B.: Utile valutazione multidisciplinare di imaging e dati clinici. Considerare revisione istologica se non contiene informazioni prognostiche. Necessario coinvolgere i pazienti nella decisione terapeutica

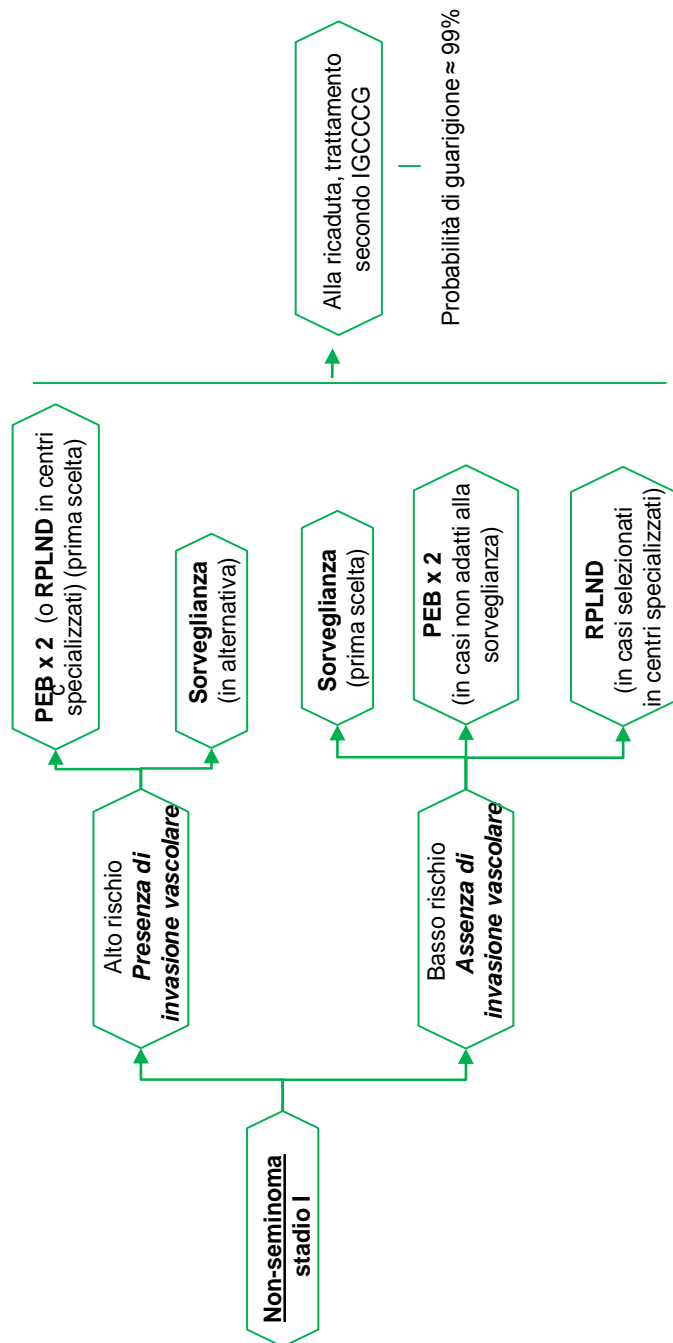
### ALGORITMO 2 - Seminoma stadio clinico IIA e IIB



**Legenda:** DL: dog-leg field

\*NB: cut-off di 3 cm non ancora validato

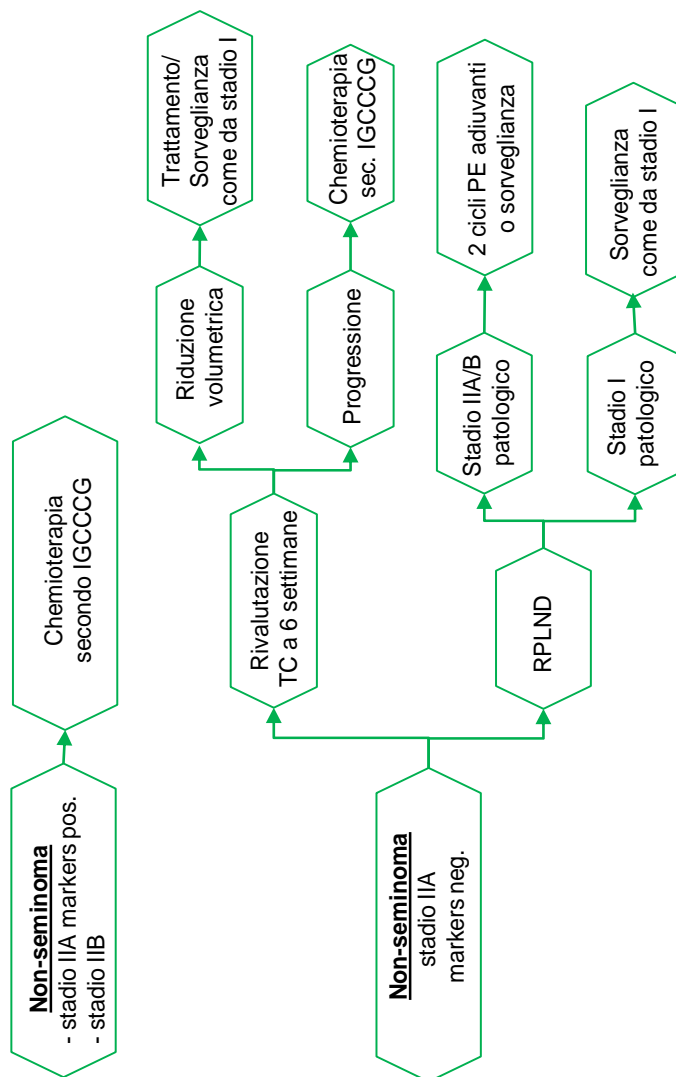
### ALGORITMO 3 - Non-seminoma stadio clinico I



**Legenda:** RPLND: retroperitoneal lymph-node dissection (linfodenectomia retroperitoneale).

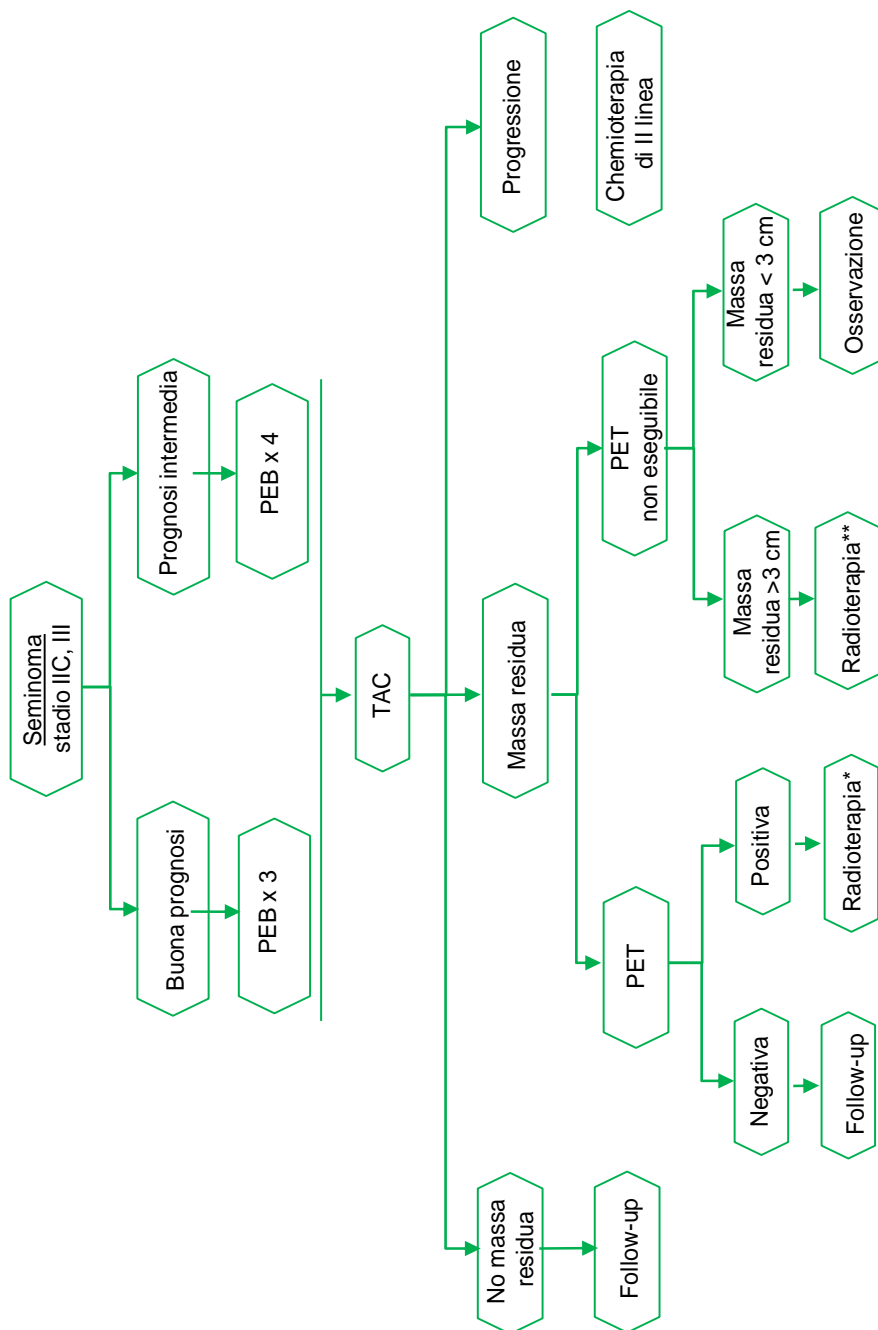
N.B.: Utile valutazione multidisciplinare di imaging e dati clinici. Considerare revisione istologica se non contiene informazioni prognostiche. Necessario coinvolgere i pazienti nella decisione terapeutica

**ALGORITMO 4 - Non-seminoma stadio clinico IIA/B**



**Legenda:** IGCCCG: International germ-cell cancer collaborative group; RPLND: retroperitoneal lymph-node dissection (linfadenectomia retroperitoneale); PE, cisplatino + etoposide.

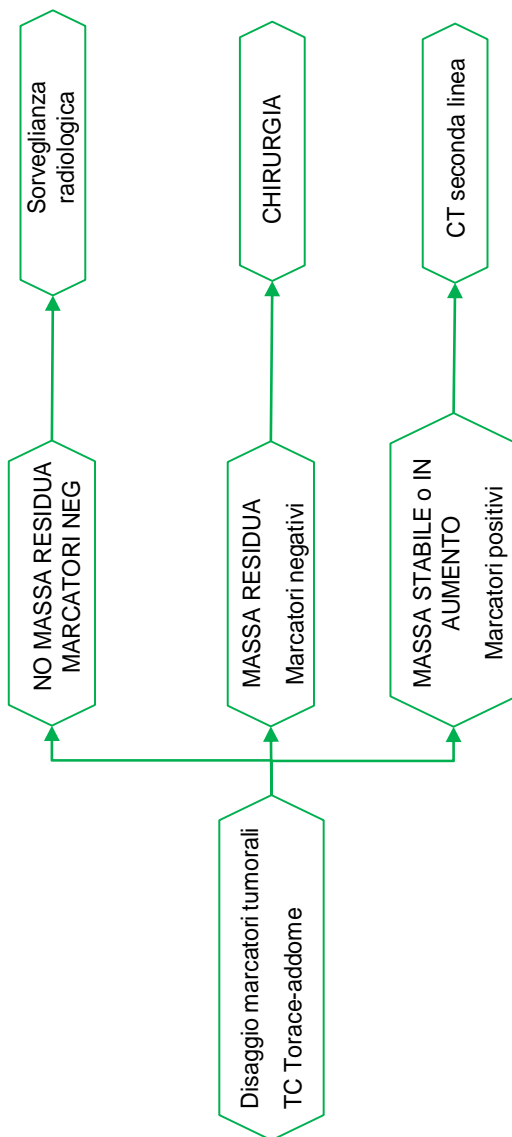
### ALGORITMO 5 - Seminoma stadio clinico IIC/III



\*Considerare il solo follow-up in casi selezionati con significativo debulking e la chirurgia per masse dimensionalmente stabili.

\*\*Chirurgia come alternativa in casi con masse notevoli e risposte minime. Una componente di teratoma è occasionalmente presente in casi simili.

**ALGORITMO 6 - Trattamento malattia residua da nonseminoma dopo CT di 1a linea**





## 10. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

**QUESITO 1:** Nei pazienti con seminoma in stadio I è raccomandabile in setting adiuvante l'impiego di carboplatino o radioterapia?

**La raccomandazione:** Nei pazienti affetti da seminoma in stadio I l'impiego di un ciclo di carboplatino come terapia adiuvante **può essere utilizzato**.

Forza della raccomandazione: positiva debole

**Motivazioni/commenti:** Il bilancio rischio/beneficio è stato considerato INCERTO/FAVOREVOLE, è quindi auspicabile una approfondita discussione con il paziente sui pro e contro dei trattamenti disponibili. Lo studio dimostra che il carboplatino AUC7 in dose singola non è inferiore alla radioterapia in termini di relapse-free rate (RFR) e riduce significativamente il rischio di seconda neoplasia al testicolo contro laterale e secondi tumori. Il tutto a costo di una minor tossicità complessiva (tossicità renale e altre acute, basso rischio di seconde neoplasie e rischio cardiovascolare, riduzione tumore contro laterale).

Inoltre, sembra produrre un beneficio in termini di QoL e rischio a lungo termine di sequele (secondi tumori, neoplasia controlaterale) rispetto alla radioterapia; l'unico dato contrastante è quello della RFS (il risultato presenta ampi intervalli di confidenza).

Non sono al momento disponibili validati fattori di rischio per selezionare i pazienti. La sorveglianza attiva può comunque rappresentare un'alternativa alla chemioterapia, anche se non considerata in questo studio, data l'alta percentuale di sopravvissuti (> 99%) sia se trattati con adiuvante sia se seguiti con sola sorveglianza.

Nella scelta terapeutica, i vantaggi e gli svantaggi dei tre approcci terapeutici (sorveglianza, radioterapia e chemioterapia) devono essere discussi con ogni paziente, considerando l'accessibilità al centro per il trattamento, la possibilità di avere un'adeguata strategia di follow-up senza peraltro dimenticare gli aspetti psicologici correlati.

**Implicazioni per ricerche future:** Auspicabili trial prospettici su applicazione di scelta "risk adapted" sui fattori di rischio attualmente disponibili (vedi articolo Aparicio).

**Qualità delle evidenze:** La qualità delle evidenze è stata giudicata dal panel BASSA in quanto tali evidenze derivano uno studio di non inferiorità tra 2 metodiche adiuvanti, unico studio di fase 3 randomizzato esistente. Lo studio non ha chiarito effettivamente se l'obiettivo fosse l'equivalenza o la non inferiorità di RT Vs carboplatino

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

**QUESITO 2:** Nei pazienti affetti da non-seminoma in stadio I è raccomandabile in terapia adiuvante l'associazione di bleomicina, etoposide e cisplatino o la dissezione linfonodale retroperitoneale (RPLND)?

**La raccomandazione:** Nei pazienti affetti da non-seminoma in stadio I l'associazione di bleomicina, etoposide e cisplatino come terapia adiuvante **può essere utilizzata**

**Forza della raccomandazione:** positiva forte

**Motivazioni/commenti:** La chemioterapia adiuvante riduce significativamente il numero di ricadute rispetto alla chirurgia ed è considerata il best standard per questi pazienti. Inoltre, è di facile applicabilità su tutto il territorio nazionale. Non sono segnalati al momento peggioramenti della qualità della vita o secondi tumori con 1 ciclo di PEB.

Entrambi i trattamenti possono essere associati a tossicità gravi sia acute che croniche ma diverse. La tossicità maggiore nel braccio della chirurgia è di tipo ematologico la cui responsabilità è dovuta ai cicli di chemio previsti post- chirurgia negli stadi II. E' auspicabile un follow-up più lungo.

Lo studio fa riferimento ad una realtà nazionale estesa su tutto il territorio tedesco, è quindi necessario fare le opportune considerazioni di trasferibilità nella realtà italiana. Anche l'efficacia del trattamento chirurgico potrebbe differire per centri di trattamento (referral centres Vs nation-wide health program).

In considerazione della relativa incertezza tra rischio e beneficio diventa rilevante informare e coinvolgere il paziente ( per esempio informandolo sulle varie opzioni terapeutiche e la possibilità di sola osservazione)

**Qualità delle evidenze:** La qualità delle evidenze è stata giudicata dal panel **BASSA** in quanto tali evidenze derivano da un singolo studio con disegno randomizzato in aperto, sono stati arruolati pazienti eterogenei a basso e alto rischio, la chirurgia è stata effettuata in svariati centri, è stata utilizzata la chemioterapia nel braccio chirurgico in caso di riscontro di stadio II patologico alla linfadenectomia, non tutti i pazienti avevano un follow-up di almeno 2 anni. Circa il 10% dei pazienti del braccio "Retroperitoneal lymph node dissection" (RPLND) ha ricevuto 2 PEB post-operatori perché stadio II patologico.

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.