



Linee guida

TUMORE DEL TESTICOLO

Edizione 2018

Versione Novembre-2018



Coordinatore	Ugo De Giorgi	Oncologia Medica - Ist. Scient. Romagnolo (IRST) IRCCS - Meldola (FC)
Segretario	Giuseppe Luigi Banna	Oncologia - Ospedale Cannizzaro - Catania
Estensori	Umberto Basso	Oncologia Medica 1 - Istituto Oncologico Veneto - Padova
	Maurizio Colecchia	Patologia - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Milano
	Andrea Garolla	Andrologia e Medicina della Riproduzione - Azienda Ospedale-Università - Padova
	Nicola Nicolai	Chirurgia Urologica - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Milano
	Silvia Palazzi	Radioterapia - Ospedale Santa Maria delle Croci - Ravenna
	Giovannella Palmieri	CRTR (Centro di Riferimento Tumori Rari Campania) - Napoli
	Paolo Pedrazzoli	Oncologia - Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo - Pavia
	Giovanni Rosti	Oncologia Medica - Policlinico S. Matteo IRCCS - Pavia
	Cosimo Sacco	Oncologia Medica - Ospedale S.M. Misericordia - Udine
	Roberto Salvioni	Chirurgia Urologica - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Milano
	Ivan Matteo Tavolini	Urologia - Ospedale Guglielmo da Saliceto - Piacenza
	Paolo Zucali	Oncologia - Humanitas Cancer Center - Rozzano (MI)
Revisori	Riccardo Santoni	AIRO Radioterapia - Università Tor Vergata - Roma
	Giuseppe Fornarini	AIOM Oncologia Medica - A. O.U. S. Martino - Genova
	Teodoro Sava	AIOM Oncologia - Azienda ULSS 15 Alta Padovana
	Franco Morelli	AIOM Oncologia - IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza - San Giovanni Rotondo (FG)
	Barbara Avuzzi	SIURO Radioterapia - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Milano
	Giuseppe Martorana	SIU Urologia - Policlinico S. Orsola - Bologna
	Carlo Foresta	SIAMS Andrologia e Medicina della Riproduzione - Azienda Ospedale-Università - Padova

Indice

1. Introduzione.....	6
2. Dati epidemiologici, fattori di rischio e classificazione patologica.....	6
3. Inquadramento diagnostico	9
3.1 Diagnosi.....	9
3.2 Fertilità e follow-up andrologico.....	9
3.3 Stadiazione clinica.....	10
4. Trattamento della malattia iniziale	11
4.1 GCNIS: Germ Cell Neoplasia in Situ.....	11
4.2 Malattia localizzata (I stadio)	12
4.2.1 Fattori di rischio.....	12
4.2.2 Processo decisionale (Decision Making).....	12
4.2.3 Seminoma stadio I	13
4.2.4 Non-seminoma stadio I.....	15
4.2.5 Non-seminoma stadio clinico I con markers positivi	17
5. Stadio clinico II A/B.....	17
5.1 Seminoma stadio IIA/B	17
5.2 Non-seminoma stadio clinico IIA/B.....	19
5.2.1 Non seminoma stadio IIA con marcatori negativi.....	19
5.2.2 Non-seminoma stadio clinico IIA marcatori positivi e stadio clinico IIB	20
5.2.3 Nonseminoma stadio II patologico.....	21
6. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive.....	22
6.1 Malattia avanzata – trattamento di prima linea.....	22
6.2 Malattia residua	25
6.3 Malattia ricaduta/refrattaria	28
6.4 Chirurgia di salvataggio, “desperation surgery” e chirurgia massimale.....	30
7. Tumori germinali primitivi extragonadici	30
7.1 Mediastinici.....	31
7.2 Retroperitoneali	32
7.3 Intracranici.....	32
8. Tumori non germinali del testicolo	32
8.1 Tumori stromali del testicolo.....	32
8.2 Tumori secondari del testicolo	34
9. Il follow-up.....	34
10. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE.....	39
11. Bibliografia.....	42

Allegato: Tabelle GRADE evidence profile

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle.

La riga d'intestazione è **verde** se sono state prodotte con metodologia SIGN** oppure **arancione** se sono state prodotte con il metodo GRADE*** (se presenti).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione clinica (3)
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	Positiva debole

(1) Qualità dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio **SIGN**, la qualità dell'evidenza viene indicata con lettere (A;B;C;D), che sintetizzano i *livelli di evidenza dei singoli studi*****. Ogni lettera indica la **“fiducia”** nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica

Qualità dell'evidenza SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target oppure.
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

(2) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Quando possibile, riprende il PICO del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome); in alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi indicate con il simbolo √. **La raccomandazione clinica deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura.**

(3) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE

Viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	Tutti i pazienti <u>dovrebbero</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz. con le caratteristiche definite nella raccomandazione <u>deve essere offerto</u> l'intervento a meno che vi siano controindicazioni specifiche.
Positiva Debole	I pazienti <u>possono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Trend positivo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno. Implica una discussione approfondita con il pz. In modo che egli possa scegliere se sottoporsi o meno all'intervento/procedura tenendo conto dei propri valori/preferenze.
Negativa Debole	I pazienti <u>non dovrebbero</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Trend negativo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno.
Negativa Forte	Tutti i pazienti <u>non devono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz con le caratteristiche definite nella raccomandazione NON deve essere offerto l'intervento.

Note:

* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM è reperibile sul sito www.aiom.it

** SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

*** GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

****LIVELLI DI EVIDENZA dei singoli studi/opinioni:

La qualità delle evidenze tiene conto sia del disegno di studio sia di come lo studio è stato condotto: viene riportata nel testo a lato della descrizione degli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento. Sono presenti solo per le evidenze che sostengono la raccomandazione clinica, contribuiscono a generare il grado di raccomandazione SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi caso/controllo o di coorte o singoli studi caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

Le informazioni complete relative al processo GRADE sono riportate nel capitolo successivo a quello delle FIGURE.

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^{1,2}. 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 recenti³⁻⁶. 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 redatto per i clinici dedicati e non solo, che necessitano di avere una consultazione rapida sull'argomento. Ci si è posti inoltre l'obiettivo di puntualizzare le più frequenti situazioni di deviazione dalle procedure standard, che si possono verificare in questi pazienti. Un'attenzione speciale a queste situazioni è stata data nella redazione del testo.

2. Dati epidemiologici, fattori di rischio e classificazione patologica

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 anni⁷. In Italia i tumori del testicolo rappresentano la neoplasia maligna più frequente (11%) nei maschi con meno di 50 anni, sono previsti nel 2017 circa 2500 nuovi casi in Italia (fonte: Registro tumori AIOM/AIRTUM 2017). 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 anni⁸. 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^{6,7}. Nel 40-50% dei casi si tratta di seminoma puro, mentre circa il 50-60% sono tumori non-seminomatosi o tumori misti^{3,4}.

Fattori di rischio ben definiti sono rappresentati dalla presenza di un tumore nel testicolo controlaterale o di neoplasia a cellule germinali in situ (Germ Cell Neoplasia in Situ - GCNIS), 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 sporadici⁸.

La classificazione patologica raccomandata è basata sulla classificazione aggiornata della Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) 2016 (vedi tabella 1)⁹.

Tabella 1: Classificazione patologica – WHO 2016

Tumori germinali derivati dalla neoplasia a cellule germinali in situ (GCNIS)
<i>Neoplasia a cellule germinali non infiltrante</i>
Germ cell neoplasia in situ
<i>Tumori di un solo tipo istologico (pure tumours)</i>
Seminoma
Seminoma con sinciziotrofoblasti
<i>Neoplasie non-seminomatose</i>
Carcinoma embrionale
Yolk sac tumour, postpubertal-type
Tumori Trofoblastici
Coriocarcinoma
Tumori Trofoblastici non-coriocarcinomatosi
Placental site trophoblastic tumour
Tumore trofoblastico epitelioido
Tumore trofoblastico Cistico
Teratoma, postpubertal-type
Teratoma con malignita' di tipo somatico
Tumori misti
<i>Tumori germinal ad istotipo non noto</i>
Tumori germinali regrediti
Tumori germinali non derivati dalla neoplasia a cellule germinali in situ (GCNIS)
Tumore Spermatocitico
Teratoma, prepubertal type
Cisti dermoide
Cisti epidermoide
Tumore neuroendocrino ben differenziato (monodermal teratoma)
Tumore misto teratoma and yolk sac, prepubertal-type
Yolk sac tumour, prepubertal-type
Sex cord–stromal tumours
Tumore a cellule di Leydig
Tumore maligno a cellule di Leydig
Tumore a cellule di Sertoli
Tumore maligno a cellule di Sertoli
Large cell calcifying Sertoli cell tumour
Tumore di Sertoli intratubulare a grandi cellule ialinizzante
Tumore a cellule della granulosa
Tumore a cellule della granulosa dell'adulto
Tumore a cellule della granulosa giovanile
Tumori del gruppo fibroma-tecoma
Tumore misto dei cordoni sessuali -stromale
Tumore non classificato dei cordoni sessuali-stromale
Tumore contenente entrambi gli elementi a cellule germinali e stromale
Gonadoblastoma
Tumori Miscellanei
Tumori ovarici epithelial-type

Tumori ematolinfoidi
Tumori dei dotti collettori e della rete testis
Tumori delle strutture paratesticolari
Tumore Adenomatoide
Mesotelioma
Mesotelioma papillare ben differenziato
Tumori epididimali
Cistadenoma dell'epididimo
Cistadenoma papillare
Tumori mesenchimali del cordone spermatico e degli annessi testicolari

I referti patologici dovrebbero indicare le dimensioni della/e lesione/i, la presenza di invasione della rete testis, la presenza dell'invasione vascolare, la percentuale dei vari tipi istologici, la presenza di GCNIS (Germ Cell Neoplasia in Situ) e l'estensione della malattia (Tabella 2)¹⁰⁻¹².

Tabella 2 Requisiti minimi per il campionamento e la refertazione dei tumori germinali del testicolo

Dopo la orchietomia l'esame patologico del testicolo deve comprendere una serie di analisi. Di seguito riportiamo le principali:
a) caratteristiche macroscopiche: lateralità e dimensioni del testicolo, dimensioni del tumore (almeno due diametri), caratteri macroscopici dell'epididimo, cordone spermatico e tonaca vaginale;
b) campionamento: il numero dei prelievi della neoplasia non è stabilito in modo standard variando in base ai caratteri di eterogeneità tumorale con il minimo di un prelievo per centimetro di diametro tumorale; un prelievo di parenchima non tumorale e prelievi della rete testis, dei tessuti molli ilari, dell'epididimo e della tonaca albuginea; il cordone spermatico necessita di un prelievo da eseguire sul campione a fresco all'inizio del campionamento in corrispondenza del margine chirurgico. Altri prelievi sono praticati al terzo medio ed alla base del cordone.
Una serie di raccomandazioni sono state fornite ai patologi per una corretta refertazione completa dei dati necessari alla stadiazione tumorale secondo i criteri AJCC (Tavola)
1) La classificazione dei tumori germinali accettata è la classificazione WHO dei tumori del testicolo e degli annessi testicolari pubblicata nel 2016 (Tavola);
2) La percentuale delle diverse componenti presenti nei tumori germinali misti del testicolo deve essere riportata, sebbene solo per la estensione del carcinoma embrionale siano riportate evidenze di certo significato prognostico;
3) La presenza di neoplasia germinale in situ (GCNIS) deve essere riportata quando sia possibile;
4) L'estensione anatomica del tumore germinale deve essere riportata in accordo alle linee guida dell'8° AJCC Staging System (vedi Tavola)
5) L'infiltrazione della rete testis deve sempre essere riportata sia nel caso di estensione pagetoide del tumore all'epitelio sia nel caso di invasione dello stroma della rete testis;
6) La presenza di infiltrazione del tessuto molle dell'ilo testicolare deve essere refertata se presente (pT2) così come la infiltrazione dell'epididimo;
7) È da indicare la estensione diretta della neoplasia nel cordone spermatico (stadio pT3) o la presenza di aggregati neoplastici discontinui nel cordone spermatico (stadio M1);
8) La valutazione della invasione angiolinfatica (LVI) è mandatoria essendo di importanza cruciale ai fini prognostici e per le decisioni terapeutiche;
9) Non è considerato necessario il ricorso ad indagini immunoistochimiche per valutare la LVI.
Nella dissezione dei linfonodi retroperitoneali il report patologico deve chiaramente identificare la presenza o assenza di tumore vitale non teratomatoso e la presenza di necrosi o fibrosi cicatriziale.
Nessun marcatore immunoistochimico è stato validato ai fini prognostici o come marcatore predittivo.
L'impiego di indagini immunoistochimiche, sebbene di uso limitato nella pratica ad un terzo dei tumori testicolari, è utile nei casi di istotipizzazione dubbia. Gli anticorpi di maggiore ausilio sono: OCT 3/4, CD 30, c-kit (CD 117), glypican 3, Alfa fetoproteina, beta-HCG, SALL 4, inibina.

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-orchide¹³. 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 (β -HCG) dovrebbero ridursi entro 5-7 giorni e 1-2 giorni dopo la chirurgia, rispettivamente¹⁴. 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^{3,15}. 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 mm nelle aree di drenaggio, i falsi negativi sono pari al 9,8% ed i falsi positivi sono 46,7%¹⁵. 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.

3.2 Fertilità e follow-up andrologico

In questi pazienti è frequente il riscontro di alterazioni seminali già al momento della diagnosi, che possono associarsi anche a modificazioni della funzione endocrina dei testicoli^{16,17}. Pertanto, alla diagnosi, possibilmente già prima di eseguire l'orchietomia, i pazienti dovrebbero idealmente effettuare una visita andrologica, un dosaggio di FSH, LH e testosterone totale ed un esame seminale. Qualora si sospetti una alterazione funzione del testicolo controlaterale utile una crioconservazione preventiva del liquido seminale.

Dopo l'orchietomia, in caso si prevedano trattamenti adiuvanti (chemio e/o radioterapia) o l'asportazione dei linfonodi retroperitoneali è necessario eseguire un esame seminale con crioconservazione¹⁸⁻²⁰. Dopo 12 mesi dal trattamento è utile una visita andrologica di controllo con esame del liquido seminale, valutazione dei livelli ormonali ed ecografia scrotale. Nei soggetti con severa oligo-azoospermia o aumentati livelli di LH andrebbe inoltre consigliato un dosaggio di 25-OH vitamina D²¹ ed uno studio del metabolismo glucidico e lipidico. Al momento della ricerca di prole, che andrebbe sconsigliata fino a 2 anni dalla sospensione di eventuali chemioterapie,²² utile esecuzione di un esame seminale (da associare allo studio delle aneuploidie e della frammentazione del DNA degli spermatozoi in caso di pregressa chemioterapia e/o radioterapia) e di un dosaggio ormonale²³. Poiché le terapie adiuvanti riducono le difese immunitarie dei pazienti, si suggerisce di associare all'esame seminale di controllo, una spermiocoltura anche per Mycoplasmi, Chlamydie e Papilloma Virus²⁴. (Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, Ghezzi M, Carraro U, Ferlin A, Foresta C. Testicular cancer and HPV semen infection. Front Endocrinol (Lausanne). 2012 Dec 21;3:172).

3.3 Stadiazione clinica

La classificazione TNM viene usata per definire lo stadio clinico di questi pazienti affetti da GCT. La tabella 3 riporta la classificazione TNM per le neoplasie germinali del testicolo in vigore da 1/1/2018²⁵.

Tabella 3: Classificazione TNM per le neoplasie germinali del testicolo (AJCC TNM Eighth Edition Staging System)

T patologico (pT)
pTx—Il tumore primitivo non può essere determinato
pT0—Assenza di tumore primitivo
pTis—GCNIS (neoplasia a cellule germinali in situ)
pT1—Tumore confinato al testicolo (inclusa invasione della rete testis) senza LVI *
pT1a—Tumore di dimensione inferiore a cm.3**
pT1b—Tumore di cm 3 o di dimensioni > cm.3**
pT2—Tumore confinato al testicolo (inclusa invasione della rete testis) con LVI o Tumore infiltrante il tessuto molle ilare o l' epididimo o infiltrante lo strato di mesotelio viscerale rivestente la superficie esterna della tonaca albuginea con o senza LVI
pT3—Tumore infiltrante il cordone spermatico con o senza LVI
pT4—Tumore infiltrante lo scroto con o senza LVI
pN - Stato patologico dei linfonodi regionali
pNx— Stato patologico dei linfonodi non determinabile
pN0—Assenza di metastasi ai linfonodi regionali
pN1—Metastasi linfonodale con massa pari o inferiore (diametro maggiore) a cm. 2 e <5 linfonodi positivi, con massa metastatica non superiore a cm.2 di diametro maggiore
pN2—Metastasi linfonodale con massa superiore a 2 cm ma inferiore a a 5 cm di diametro maggiore o >5 linfonodi positivi, con metastasi non superiori a cm. 5 di diametro o evidenza di estensione extralinfonodale
pN3— Metastasi linfonodale con massa superiore a 5 cm (diametro maggiore)
Definizione di metastasi a distanza (M)
M0—Nessuna metastasi a distanza
M1—Presenza di metastasi a distanza
M1a— Metastasi a linfonodi in sede non retro peritoneale o metastasi al polmone
M1b—Metastasi viscerale non polmonare
* LVI = invasione vascolare angio/linfatica
**La sottoclassificazione di pT1 si applica solo al seminoma puro. NSGCT e tumori misti sono esclusi.

La tabella 4 riporta la classificazione dello stadio clinico I e II

Tabella 4. Stadio clinico nei tumori germinali del testicolo

<p><i>Stadio I.</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^{3,11}. 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 βHCG) dopo intervento radicale di orchietomia (nel seminoma puro deve essere valutata solo la βHCG).</p>
<p><i>Stadio IIA.</i> Raggruppa tutti quei pazienti in cui vi sia evidenza radiologica di linfonodi retroperitoneali e/o pelvici con diametro trasverso massimo inferiore a 2 cm.</p>
<p><i>Stadio IIB.</i> 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.</p>
<p><i>Stadio IIC.</i> È definito dalla presenza di sole metastasi linfonodali retroperitoneali e/o pelviche con diametro trasverso massimo superiore a 5 cm.</p>

Nei pazienti con malattia metastatica nella pratica clinica viene usata la classificazione dell'IGCCCG (International Germ Cell Cancer Cooperative Group). Questa classificazione si basa su: istologia, marcatori tumorali, sede primitiva e secondaria/e includendo anche i GCT primitivi extragonadici²⁶. Questa classificazione ci permette anche una valutazione prognostica e comprende tutti gli stadi N1-3 e M1 della classificazione TNM (Vedi Tabella 6 - malattia avanzata cap.5).

4. Trattamento della malattia iniziale

4.1 GCNIS: Germ Cell Neoplasia in Situ

Il GCNIS 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 GCNIS è considerato il comune precursore di pressoché tutti i tipi di tumori germinali testicolari²⁷, ma la relazione fra GCNIS e lo sviluppo di un tumore testicolare è dibattuta. Il GCNIS 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 marcatore²⁸.

Non abbiamo informazioni sulla prevalenza dei GCNIS 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)²⁹.

Il GCNIS è riscontrato nello 0.5-1% dei maschi fertili³⁰, nel 2-4% dei testicoli criptorchidi³¹, 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 extragonadico³².

Quasi tutte le pubblicazioni sul GCNIS testicolare provengono dai paesi nordeuropei (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 GCNIS sia diverso nelle diverse popolazioni. In accordo con questo punto, una minor incidenza di tumore controlaterale è segnalata nelle popolazioni del sud Europa: con una incidenza di neoplasia invasiva controlaterale di circa 1%³³. La biopsia controlaterale è stata proposta contestualmente all'orchifuniculectomia per valutare la presenza del GCNIS.

La bassa incidenza del GCNIS 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 GCNIS e suggeriscono la biopsia controlaterale in pazienti ben informati e motivati che sono ad alto rischio di sviluppare GCNIS controlaterale³⁴.

Quando il GCNIS viene riscontrato occasionalmente nel corso di indagini per altro motivo (es. infertilità), l'orchietomia 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 GCNIS è diagnosticato nel testicolo controlaterale al momento della orchifuniculectomia per tumore si presentano 3 possibili scelte terapeutiche: orchietomia e radioterapia (18-20 Gy in singole frazioni di 2 Gy, 5 volte la settimana) offrono un trattamento completo del GCNIS³⁴ 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 GCNIS, i pazienti dovrebbero essere trattati come descritto in precedenza.

4.2 Malattia localizzata (I stadio)

I tumori germinali del testicolo seminomi e non seminomi sono diagnosticati al primo stadio rispettivamente nell'80% e nel 40-50% dei casi. La prognosi è eccellente e la guarigione (cure rate) è vicina al 100% indipendentemente dall'istologia, pertanto l'obiettivo principale del clinico, dopo la chirurgia, è l'identificazione della strategia terapeutica più idonea per ogni singolo paziente, andando essa ad impattare sulla sopravvivenza libera da progressione e non sulla sopravvivenza globale.

4.2.1 Fattori di rischio

I fattori di rischio del tumore germinale del testicolo istotipo seminoma studiati sono: la dimensione del tumore primitivo, la presenza di invasione diretta o stromale della rete testis e, in secondo luogo dell'invasione vascolare³⁵⁻³⁷. I pazienti senza suddetti fattori di rischio hanno un tasso di recidiva a 5 anni del 4-6%, mentre il rischio di recidiva aumenta in base al numero di fattori di rischio dal 15.9% al 31% se sono presenti due fattori³⁶⁻³⁸. Tuttavia, solo la dimensione del tumore è stata confermata da studi di validazione come variabile continua. La maggior parte delle recidive del seminoma si verificano entro 3 anni dalla diagnosi, sono descritte anche recidive tardive dopo i 5 anni³⁹.

Il fattore di rischio validato statisticamente nel tumore germinale non seminomatoso è l'invasione vascolare (linfatica e/o venosa): il rischio di recidiva varia dal 50% in presenza di invasione vascolare a circa il 15% in sua assenza⁴⁰; altri fattori prognostici sfavorevoli identificati sono: la predominanza di carcinoma embrionario soprattutto, ma anche la presenza di tumore del sacco vitellino. La componente di teratoma non sembra avere valenza prognostica^{3, 41-42}.

Alla luce di ciò è necessario che il referto istopatologico indichi la presenza dei suddetti parametri in modo da stratificare la malattia a basso, intermedio o alto rischio di recidiva.

4.2.2 Processo decisionale (Decision Making)

Un team di esperti (multidisciplinare) coinvolgendo il paziente deve strutturare un processo decisionale che porterà alla scelta terapeutica più adattata al singolo paziente; consapevoli che trattasi di una malattia guaribile (vicino al 100% di casi) e che la strategia post chirurgia impatta esclusivamente sul rischio di recidiva e non sulla sopravvivenza complessiva.

Devono essere considerati gli aspetti demografici, psicologici, sociali e culturali del paziente, devono essere valutati i fattori di rischio della malattia, nonché rilevante è l'esperienza acquisita dal centro di riferimento per la proposizione della strategia più idonea.

È utile che clinici con competenze specifiche in tali malattie discutano con il paziente vantaggi e svantaggi delle diverse opzioni disponibili

4.2.3 Seminoma stadio I

Nel 15-20% dei pazienti con seminoma stadio I sono presenti metastasi occulte, generalmente localizzate a livello dei linfonodi retroperitoneali³⁹. Le opzioni terapeutiche che vanno discusse con il paziente sono: la sorveglianza attiva, la chemioterapia adiuvante e la radioterapia.

Sorveglianza

Considerato il rischio di recidiva globale, la sorveglianza offre il vantaggio di non sottoporre a sovra-trattamento l'80% dei pazienti. Svantaggi sono invece rappresentati dal numero e cadenza di esami da effettuare (rischio biologico da esposizione a radiazioni delle tecniche diagnostiche) nonché dal distress psicologico vissuto dal paziente per i continui controlli. Ad oggi non è universalmente condiviso la modalità del follow up di questo setting di pazienti. Molte sono le esperienze cliniche internazionali, perlopiù retrospettive, riportate di sorveglianza attiva. La scelta della sorveglianza attiva richiede che i pazienti diano garanzie di aderenza al programma di sorveglianza e che siano coinvolti nel processo decisionale. Infatti, in alcune serie la percentuale di pazienti non aderenti a programma di sorveglianza oscilla tra il 5 e il 40%⁴³⁻⁴⁵. L'assenza di forti parametri indicativi di rischio di recidiva e la relativa bassa probabilità nei cosiddetti casi ad alto rischio, rende attrattiva la scelta della sorveglianza attiva nei pazienti con seminoma di stadio I. Le alternative devono essere comunque discusse con il paziente e la decisione deve considerarne il punto di vista.

QUESITO: Nei pazienti con seminoma stadio I operato, in cui è proponibile un trattamento adiuvante, è raccomandabile l'impiego di carboplatino o radioterapia?

Chemioterapia

La chemioterapia adiuvante è una opzione da proporre al paziente affetto da seminoma stadio I. La chemioterapia ad oggi più validata è la monochemioterapia con carboplatino un ciclo AUC7. La dose è calcolata mediante la formula di Calvert sulla base della stima o misurazione diretta del GFR. Un ciclo di chemioterapia adiuvante riduce il rischio di ricaduta al 4-5%^{46,47}. L'indicazione all'impiego del carboplatino un ciclo AUC7 viene dal confronto con la radioterapia che ad un follow-up mediano di 6.5 anni non ha dimostrato inferiorità, nonché dalla bassa tossicità acuta (chemioterapia-indotta) e verosimilmente da una riduzione dell'incidenza di tumori a cellule germinali nel testicolo controlaterale^{46,47}.

Alcuni centri di riferimento adottano la strategia adattata al rischio: pazienti la cui malattia presenta uno o due fattori di rischio (invasione stromale della rete testis e tumore >4cm) ricevono uno o due cicli di carboplatino adiuvante, riportando in questo setting di pazienti un tasso di recidiva tra 1.4 e 9.3%⁴⁸⁻⁵¹.

Pazienti la cui malattia non presenta fattori di rischio non dovrebbero essere sottoposti a trattamento adiuvante⁴. al momento non sono riportati effetti alungo termine legati al carboplatino AUC 7 adiuvante⁵². Non sono riportati vantaggi in pazienti sottoposti a due cicli di carboplatino, per cui la somministrazione di due cicli nel setting adiuvante dovrebbe essere ad oggi evitata. Si raccomanda un follow up di almeno 5 anni^{4,48}.

Radioterapia

Il seminoma è una malattia radiosensibile e fino ad alcuni anni fa la radioterapia è stato il trattamento adiuvante di scelta nel seminoma stadio I. Gli studi randomizzati del MRC⁵³ e MRC/EORTC⁵⁴ hanno modificato i volumi da irradiare (stazioni linfonodali para-aortiche=PA vs linfonodi para-aortici+iliaci omolaterali=DOG LEG) e le dosi da erogare (20 Gy/10 fraz vs 30 Gy/15 fraz), rendendo questo lo standard di irradiazione. Il tasso di recidiva varia dal 1 al 3%, con tossicità acuta gastrointestinale moderata frequente.

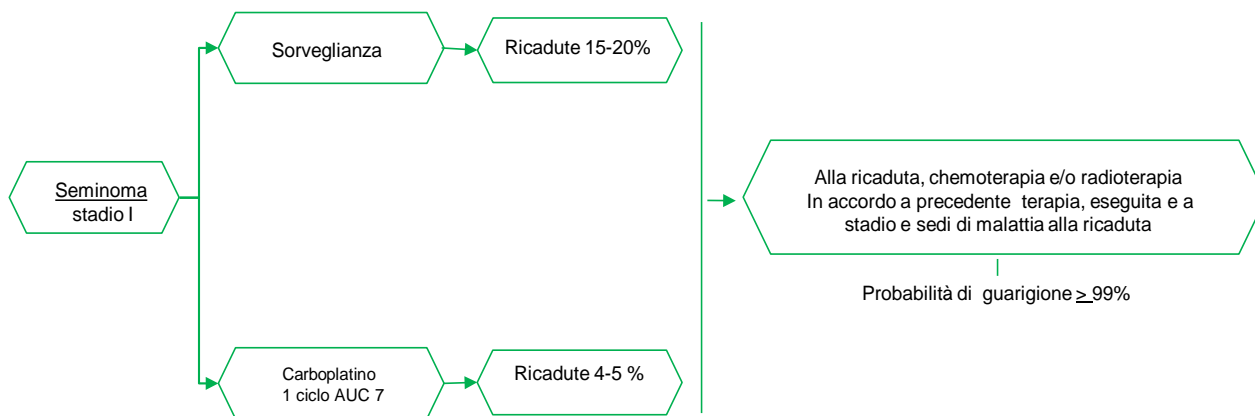
La tecnica impiegata non deve prescindere da una pianificazione mediante TC di centratura, così da permettere una corretta conformazione della dose, con maggior risparmio possibile degli organi a rischio. Tuttavia essendo pazienti con una lunga aspettativa di vita ed essendo la radioterapia correlata ad un aumentato rischio di sviluppo di secondi tumori nel lungo termine,^{55,56} tale approccio adiuvante viene oggi riservato a casi selezionati quali pazienti con età >60 anni, previa adeguata informazione sui possibili effetti tardivi.

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	<p>Nei pazienti affetti da seminoma in stadio I l'impiego di un ciclo di carboplatino come terapia adiuvante può essere preso in considerazione.</p> <p><i>*La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia di un ciclo di carboplatino come terapia adiuvante", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i danni correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 9).</i></p>	Positiva Debole

Nella scelta terapeutica, i vantaggi e svantaggi dei due approcci terapeutici principali (sorveglianza, 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 (Figura 1)⁴⁵.

La radioterapia nel seminoma di stadio clinico I non rappresenta più un'alternativa di pari grado rispetto a sorveglianza e chemioterapia adiuvante per i rischi di tumori secondari. In tale ottica, utile ricordare che il rischio complessivo di ricaduta per tale patologia non supera il 15-20% e che quindi la sorveglianza dovrebbe essere considerata sempre opzione di scelta³⁷.

FIGURA 1- Seminoma stadio clinico I



Radioterapia adiuvante 20 Gy para-aortic strip, solo in casi selezionati >60 anni, informati su rischi/benefici incluso rischi di secondi tumori.

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

4.2.4 Non-seminoma stadio I

I pazienti affetti da tumore germinale del testicolo non seminoma stadio I presentano metastasi occulte nel 30% dei casi^{57,58}. Il rischio di recidiva varia dal 15-20% al 50% in funzione della assenza o presenza di invasione vascolare⁴¹. La malattia si ripresenta nell'80% dei casi durante il primo anno di follow-up, nel 10-15% circa nel secondo anno e nel 5% circa al terzo anno, riducendosi all'1% circa dal quarto anno in poi⁵⁹.

Le opzioni terapeutiche sono: la sorveglianza, la chemioterapia adiuvante, la linfadenectomia retroperitoneale (RPLND) "nerve sparing".

Sorveglianza

Molti centri di riferimento internazionali hanno applicato la strategia della sorveglianza indipendentemente dalla valutazione del rischio per cui conosciamo i "pattern" di ricaduta in questo setting di pazienti come: il tempo mediano della recidiva nella malattia con invasione vascolare presente/assente rispettivamente di 4/8 mesi e la sensibilità diagnostica: TC/marcatori tumorali che è del 41%/61% e del 48%/38% rispettivamente. Il 90% dei pazienti stadio I non seminoma che ripresentano la malattia ricadono nella categoria (IGCCCG) "good risk"³⁹. Circa il 30-40% dei pazienti recidivanti ha livelli normali dei marcatori tumorali sierici in fase di recidiva³⁹.

Nella strategia adattata al rischio, la sorveglianza può essere proposta a pazienti affetti da non seminoma stadio I la cui malattia non presenta fattori di rischio: infatti ben l'85% di essi non necessita di ulteriore trattamento dopo l'orchietomia^{41,59}. Nelle forme ad alto rischio si preferisce proporre un trattamento adiuvante.

QUESITO: Nei pazienti con nonseminoma stadio I operato ad alto rischio, è raccomandabile l'impiego di chemioterapia adiuvante PEB per un ciclo o la linfadenectomia retroperitoneale?

Chemioterapia

La chemioterapia adiuvante schema PEB per due cicli è stata introdotta per la prima volta nel 1996 con lo studio prospettico UK-MRC che, ad un follow up mediano superiore a 8 anni mostrò una percentuale di recidiva del 2.7% con una bassa tossicità a lungo termine⁶⁰. La chemioterapia adiuvante PEB per 1 ciclo è stata quindi confrontata verso la chirurgia RPLND con una frequenza di assenza di recidiva a due anni del 99.4% dei pazienti trattati con chemioterapia e 92.4% dei pazienti sottoposti a chirurgia⁶¹.

Uno studio prospettico ha raccomandato un ciclo di PEB nei pazienti con invasione vascolare, mentre nei pazienti senza invasione vascolare vi era la possibilità di scelta tra la sorveglianza e PEB x 1 ciclo⁶². La frequenza di recidiva a cinque anni è stata del 3.2% per i pazienti con presenza di invasione vascolare e dell'1.6% per i pazienti senza invasione vascolare. Ad un follow-up mediano di 8 anni la frequenza di recidiva è stata del 3.4% e dell'1.3% nei due gruppi, rispettivamente⁶³. La riduzione da due cicli a un ciclo di PEB migliora notevolmente il rapporto rischio-beneficio della chemioterapia adiuvante^{45,59}.

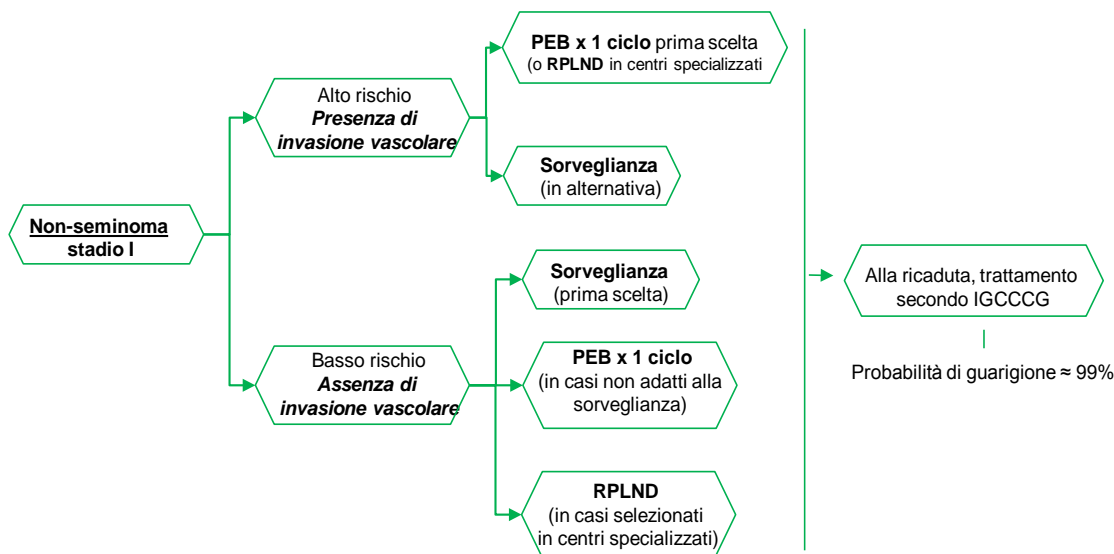
Linfadenectomia retroperitoneale (RPLND)

La linfadenectomia retroperitoneale (RPLND) è un'alternativa alla sorveglianza nei pazienti con assenza di invasione vascolare ed un'alternativa al PEB un ciclo nei casi con invasione vascolare da considerare comunque in casi selezionati e in centri con elevata esperienza.

Nei pazienti sottoposti a questa strategia la percentuale di recidiva è inferiore al 10%, in un 5% dei pazienti si riportano recidive in siti diversi dall'addome durante il follow up^{57,62}. I vantaggi della chirurgia sono: la stadiazione patologica, un follow up semplificato e limitata tossicità post-chirurgica. In questo setting di pazienti le recidive si verificano in sedi extra-addominali quali polmoni e linfonodi sovraclaveari.

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	<p>Nei pazienti affetti da non-seminoma in stadio I un ciclo di chemioterapia con bleomicina, etoposide e cisplatino (PEB) come terapia adiuvante può essere utilizzata.</p> <p><i>*La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia dell'associazione di bleomicina, etoposide e cisplatino come terapia adiuvante", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i danni correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 9).</i></p>	Positiva Debole

Figura 2 - Non-seminoma stadio clinico I



Legenda: RPLND: retroperitoneal lymph-node dissection (linfoadenectomia 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

4.2.5 Non-seminoma stadio clinico I con markers positivi

Questi pazienti hanno malattia metastatica, spesso disseminata e sono trattati con chemioterapia in accordo con la propria categoria di rischio, quasi sempre 3 cicli PEB⁶⁴. La RPLND rappresenta una seconda possibilità per quei pazienti che non desiderano ricevere chemioterapia oppure un'opzione in casi particolari e condivisi in centri di riferimento per RPLND. 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 retroperitoneali⁶⁵. I pazienti con malattia esclusivamente retroperitoneale e conseguente normale dimezzamento dei marcatori tumorali potrebbero evitare la chemioterapia in caso di modesto coinvolgimento linfonodale (entrando in sorveglianza) o ricevere chemioterapia adiuvante con soli due cicli (PEB o PE).

5. Stadio clinico II A/B

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 IIA), con diametro trasverso massimo compreso tra 2 e 5 cm (stadio IIB). Lo stadio IIC, definito dalla presenza di sole metastasi linfonodali con diametro trasverso massimo superiore a 5 cm è trattato come malattia avanzata (vedi paragrafo 6).

5.1 Seminoma stadio IIA/B

La radioterapia e la chemioterapia PEB per 3 cicli o PE per 4 cicli sono i trattamenti standard. Le percentuali di guarigione sono alte >97-98%⁶⁶⁻⁶⁹.

Stadio IIA

QUESITO: Nei pazienti con seminoma stadio IIA, è raccomandabile l'impiego di radioterapia o la chemioterapia?

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%^{70,71}. La chemioterapia è un'alternativa in casi selezionati, ad esempio sarebbe da preferire nei casi con metastasi multiple (ad es 3-4 linfonodi metastatici).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	La radioterapia può essere impiegata in tutti i casi di seminoma stadio clinico IIA.	Positiva debole

Stadio IIB

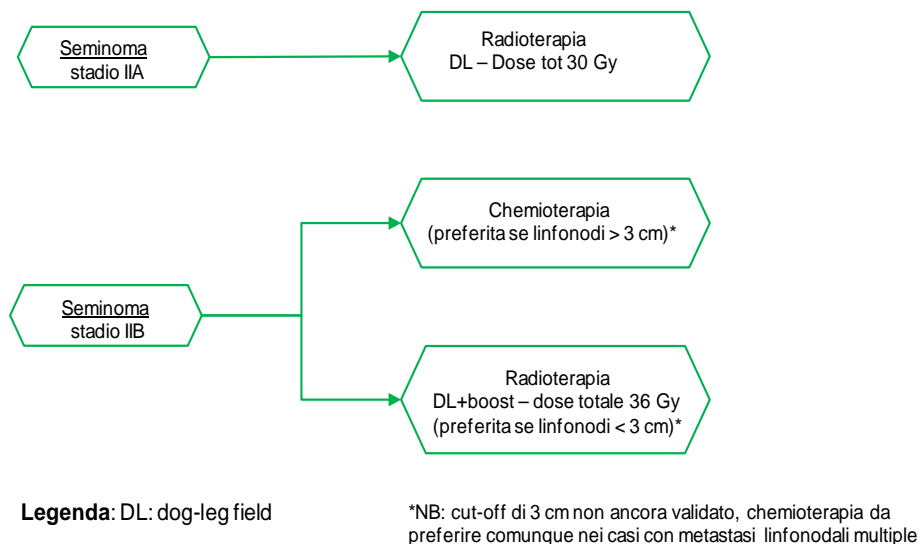
QUESITO: Nei pazienti con seminoma stadio IIB, è raccomandabile l'impiego di chemioterapia PEB per tre cicli o PE x 4 cicli oppure la radioterapia?

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%⁷². 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 (SIGN 4)⁷³. 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 prospettici⁷⁴. Come nei casi con stadio IIA anche negli stadio IIB <3cm in caso di metastasi multiple sarebbe da preferire la chemioterapia.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	I regimi <u>PEB per tre cicli oppure PE x 4 cicli</u> possono essere impiegati nei casi di seminoma stadio clinico IIB.	Positiva debole

Nella Figura 3 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.

Figura 3 - Seminoma stadio clinico IIA e IIB



5.2 Non-seminoma stadio clinico IIA/B

In circa il 97-98% di questi pazienti è attesa la guarigione^{59,75}.

5.2.1 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.

QUESITO: Nei pazienti con nonseminoma stadio IIA, è raccomandabile l'impiego di RPLND oppure una stretta sorveglianza?

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

RPLND. Dal 10% a più del 40% di questi pazienti vi è riscontro di linfonodi negativi alla chirurgia^{4,76}. Questo gruppo può così evitare ulteriori inutili terapie mantenendo il rischio di ricaduta dei pazienti allo stadio I patologico a circa il 10%. Qualora si verificasse la presenza di linfonodi positivi, è in genere suggerita la somministrazione di due cicli di chemioterapia adiuvante⁷⁶.

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 positività 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 clinico⁴.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	La RPLND può essere considerata nei casi di non-seminoma stadio IIA marcatori negativi	Positiva debole

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 menzionate⁷⁷.

5.2.2 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^{4,6}.

QUESITO: Nei pazienti con nonseminoma stadio IIA marcatori positivi o stadio clinico IIB, è raccomandabile l'impiego in primo luogo di chemioterapia PEB per 3 cicli oppure RPLND?

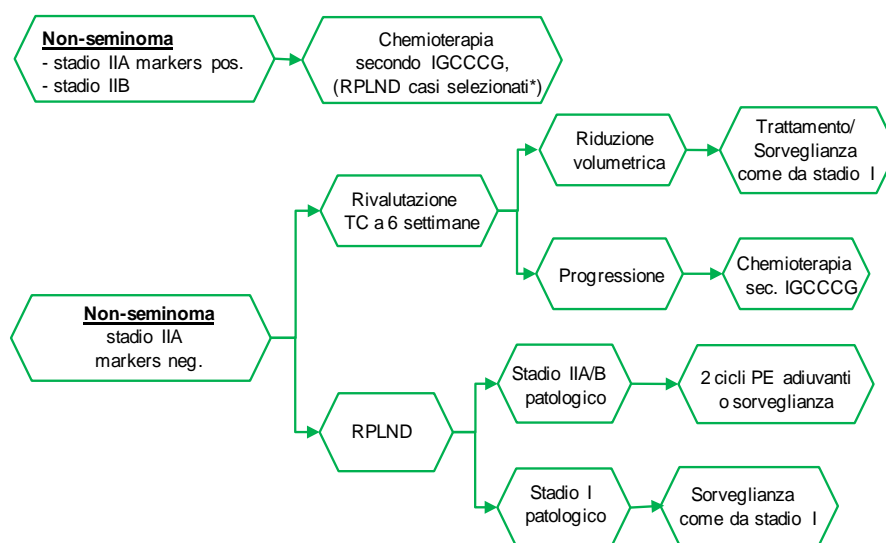
Questi pazienti dopo orchietomia sono candidati a 3 o 4 cicli di PEB a seconda della classificazione IGCCG²⁵. In alcuni casi selezionati e condivisi si può comunque proporre la RPLND in prima istanza.

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 persistentemente elevati di marcatori viene somministrata chemioterapia di salvataggio, mentre i pazienti con valori borderline vengono tenuti sotto sorveglianza. In caso di massa residua e marcatori normalizzati è obbligatoria l'asportazione chirurgica con RPLND. 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.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Il regime PEB per tre cicli dovrebbe essere impiegato in primo luogo in tutti i casi di non-seminoma stadio clinico IIA marcatori positivi e stadio clinico IIB	Positiva forte

Figura 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.

*basso volume, marker negativi, lenta crescita, e/o sospetto teratoma

5.2.3 Nonseminoma stadio II patologico

Dopo la chirurgia del retroperitoneo ci si aspetta una negativizzazione dei marcatori tumorali. 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 una evenienza rara. In questi casi (pN3 o malattia patologica IIC), la chemioterapia adiuvante alla RPLND dovrebbe essere programmata.

QUESITO: Nei pazienti con nonseminoma stadio II patologico, è raccomandabile l'impiego di chemioterapia adiuvante con PE o PEB per 2 cicli oppure la sola sorveglianza?

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. Il rapporto tra numero di linfonodi metastatici e numero totale linfonodi asportati si associa col rischio di ricidiva e può rappresentare un parametro per orientare la scelta. Scegliendo questa strategia si può risparmiare ai pazienti un trattamento non necessario e potenzialmente tossico^{3,25,59}.

Chemioterapia adiuvante. Due cicli di chemioterapia standard a base di cisplatino-etoposide rappresentano il trattamento di scelta (PE o PEB). 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 (Figura 4) (SIGN 1)^{4,24,63,78-80}.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Il regime PE per due cicli o PEB per due cicli può essere impiegato nella terapia adiuvante del nonseminoma stadio II patologico.	Positiva debole

6. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive

6.1 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 5), e suddivisi in tre categorie IGCCCG a prognosi 'buona', 'intermedia' o 'sfavorevole'²⁵.

Tabella 5: Classificazione prognostica internazionale delle neoplasie germinali del testicolo metastatiche

Buona Prognosi

Non-seminoma 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, β -HCG < 1000 ng/ml (< 5000 UI/L) e LDH < 1,5 volte il limite superiore della norma.
Seminoma Criteri (tutti inclusi): qualsiasi primitività, AFP normale, qualsiasi valore di β -HCG e LDH e assenza di metastasi viscerali extrapolmonari.	Sopravvivenza libera da malattia a 5 anni: 82%. Sopravvivenza globale a 5 anni: 86%.

Prognosi Intermedia

Non-seminoma 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 β -HCG 1000-10000 ng/ml (5000-50000 UI/L) e/o LDH 1,5-10 volte il limite superiore della norma.
Seminoma 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%.

Cattiva Prognosi

Non-seminoma 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 β -HCG > 10000 ng/ml (> 50000 UI/L) o LDH > 10 volte il limite superiore della norma.
Seminoma Nessun paziente classificato a cattiva prognosi.	

Legenda:

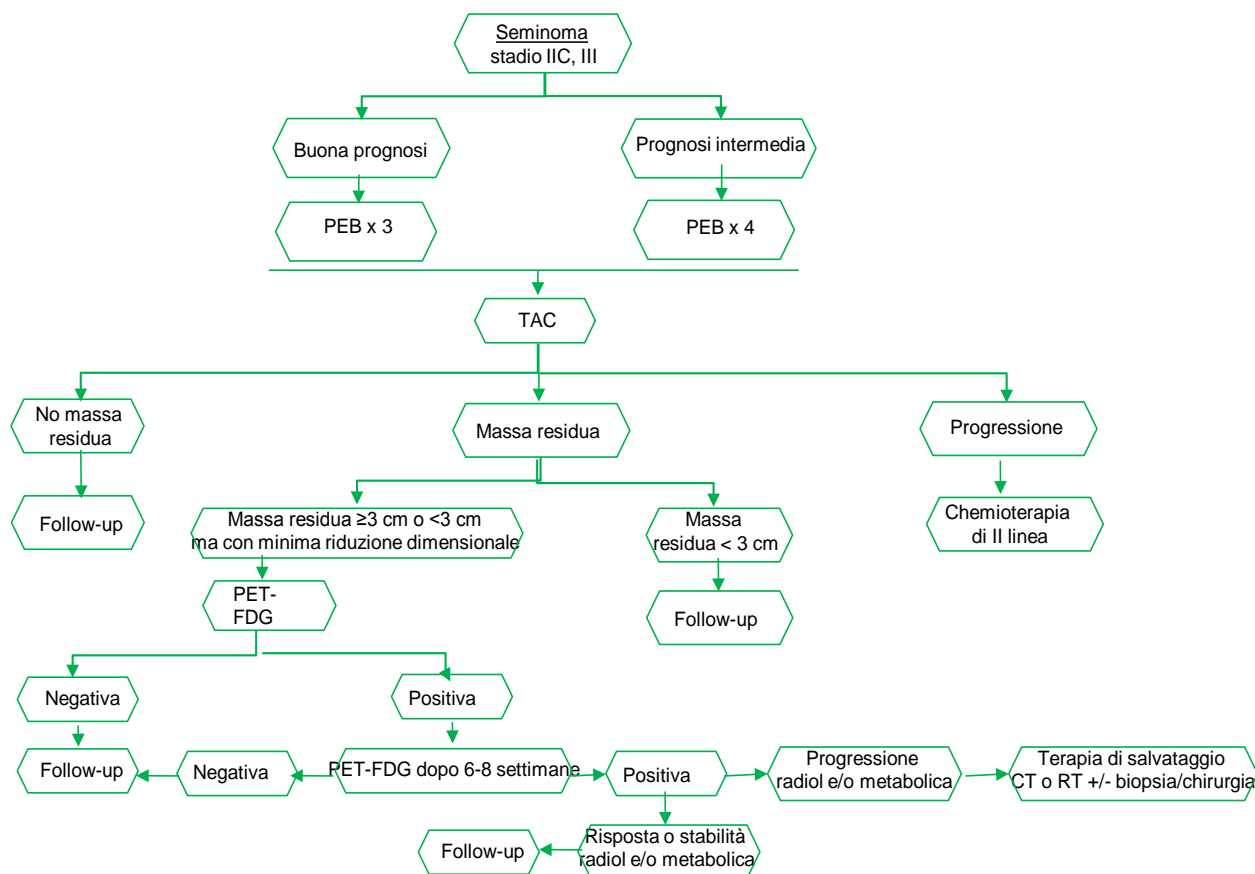
IGCCCG: International germ-cell cancer collaborative group,
 AFP: alfafetoproteina, β -HCG: beta-coriogonadotropina umana,
 LDH: lattico-deidrogenasi

*Negli anni '90 e 2000 la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti a cattiva prognosi è stata riportata nell'ordine del 60-65% in diversi studi.

QUESITO: Nei pazienti con seminoma stadio clinico IIC o malattia metastatica a buona prognosi, è raccomandabile il regime chemioterapico PEB per 3 cicli rispetto a 4 cicli?

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^{81, 82}. 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 (Figura 5).

FIGURA 5 - Seminoma stadio clinico IIC/III



Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Il regime PEB per tre cicli dovrebbe essere impiegato in tutti i casi di seminoma stadio clinico IIC o malattia metastatica a buona prognosi.	Positiva forte

Anche il trattamento di prima linea di scelta dei non-seminomi metastatici è tre o quattro cicli di PEB a seconda della classificazione IGCCCG (Tabella 1) (SIGN 1)⁸³⁻⁸⁷. 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.

QUESITO: Nei pazienti con malattia metastatica a prognosi intermedia o sfavorevole, è raccomandabile il regime chemioterapico PEB per 4 cicli rispetto a 3 cicli?

Per i pazienti con prognosi “intermedia” o “sfavorevole”, il trattamento standard consiste in quattro cicli di PEB (SIGN 1)⁸⁸⁻⁹⁰. Quattro cicli di PEI o VIP (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 dosi di bleomicina complessive dovrebbero essere 12, ma in caso di condizioni scadute, patologie polmonari o masse polmonari che richiedano chirurgia, allo scopo di ridurre il rischio di complicazioni post-chirurgiche respiratorie le ultime due dosi di bleomicina solitamente vengono omesse (si arriva fino a 10 dosi totali di bleomicina).

Il rischio di fibrosi polmonare connesso all'utilizzo della bleomicina, infatti, è dose-dipendente ed aumenta significativamente dopo dieci somministrazioni⁹¹. 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/m² giorni 1-2, etoposide 165 mg/m² giorni 1-3, e bleomicina giorni 2, 9, 16, rappresenta un'alternativa^{92,93}).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Il regime PEB per 4 cicli dovrebbe essere impiegato in tutti i casi di malattia metastatica a prognosi intermedia o sfavorevole.	Positiva forte

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. Nei pazienti che presentano interessamento polmonare molto esteso e/o che sono a rischio di sviluppare una sindrome da distress respiratorio acuto allo scopo di evitare la bleomicina si dovrebbe considerare lo schema PEI (altrimenti denominato VIP) al posto del PEB⁹⁴. Non esistono raccomandazioni generali su come adattare regime e dosi del trattamento in casi con condizioni generali scadute (Performance status Karnofsky <50%), o con estesa infiltrazione del fegato e/o dei polmoni.

QUESITO: Nei pazienti con malattia metastatica a prognosi intermedia o sfavorevole, è raccomandabile l'uso fattori di crescita granulocitari profilattici piuttosto che solo di salvataggio?

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 nei casi a prognosi sfavorevole o intermedia⁹⁵. Casi con prognosi sfavorevole, laddove possibile, andrebbero trattati in centri di riferimento per tali patologie⁹⁵.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	I fattori di crescita granulocitari a scopo profilattico possono essere considerati in supporto alla chemioterapia	Positiva debole

Infine, i dati derivanti da diversi studi clinici, non supportano l'uso routinario della chemioterapia ad alte dosi nel setting di prima linea nei 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 che hanno una prognosi particolarmente sfavorevole⁹⁶⁻⁹⁸. Uno studio recente ha mostrato un possibile impatto di un regime intensificato a più farmaci nei pazienti a prognosi intermedia o sfavorevole con inappropriato decadimento dei marcatori tumorali in corso di PEB⁹⁹. Tuttavia l'incertezza nel definire i criteri di inadeguato dimezzamento e la mancata conferma in studi simili, rende questo approccio non consigliato quale standard.

QUESITO: Nei pazienti con tumori germinali non seminomatosi, in stadio avanzato a prognosi sfavorevole e con decadimento subottimale dei marcatori tumorali sierici dopo un ciclo di chemioterapia PEB, la prosecuzione con un trattamento chemioterapico dose-dense è preferibile alla somministrazione di ulteriori 3 cicli PEB?

L'obiettivo dello studio è stato di valutare la superiorità di un particolare trattamento chemioterapico dose-dense per 4 cicli (2 con Paclitaxel-PEB-Oxaliplatino + 2 con Cisplatino-Bleomicina i.c.-Ifosfamida) vs. 3 cicli di chemioterapia sec. PEB. Lo studio ha evidenziato una PFS a 3 anni nel gruppo dose dense vs. PEB di 59% vs. 48% (p=0.05); una OS a 3 anni nel gruppo dose dense vs. PEB di 73% vs. 65% (p=0.34); un tasso di HDCT di salvataggio nel 6% dei pazienti trattati con dose-dense vs. 16% con PEB (p=0.015); nessuna differenza nel tasso di morti tossiche; una maggiore tossicità ematologica e non ematologica di grado 3-4 e di grado 1-2 con il trattamento dose dense, una rilevante neurotossicità periferica, nefrotossicità e ototossicità; nessuna differenza in secondi tumori, con una mediana di follow-up di 4.1 anni. Tali risultati non sono comunque ancora considerati sufficienti per l'introduzione nella pratica clinica⁹⁹.

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	<p>Nei pazienti con tumori germinali non seminomatosi, in stadio avanzato a prognosi sfavorevole e con decadimento subottimale dei marcatori tumorali sierici dopo un ciclo di chemioterapia PEB, la prosecuzione con trattamento chemioterapico dose-dense non dovrebbe essere preferita alla somministrazione di ulteriori 3 cicli PEB</p> <p><i>*La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia della chemioterapia dose dense nei pazienti con decadimento subottimale dei marcatori tumorali sierici", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i danni correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 9).</i></p>	Negativa Debole

6.2 Malattia residua

Seminoma

Nei pazienti affetti da seminoma puro metastatico, la probabilità di presentare una massa residua dopo trattamento chemioterapico si riscontra in più del 50% dei casi¹⁰⁰⁻¹⁰¹. Sebbene in masse residue del diametro >3 cm la probabilità di ritrovare ancora tessuto tumorale vitale sia maggiore con una percentuale che varia tra 11-37%^{102,103}, la gestione di una massa residua di seminoma dopo chemioterapia, indipendentemente dalle dimensioni, va valutata in funzione dell'imaging e dell'andamento dei marcatori tumorali.

QUESITO: Nel seminoma, nella valutazione della malattia residua con diametro ≥ 3 cm, è raccomandabile l'effettuazione della PET con FDG?

La Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) con 2-¹⁸Fluoro-desossi-glucosio (FDG) rappresenta un valido strumento per individuare la persistenza di cellule tumorali vitali in una massa residua di seminoma puro, preservando i pazienti da un inutile trattamento e diagnosticando precocemente la persistenza di malattia tumorale vitale residua¹⁰⁴⁻¹¹¹. In particolare, è stato osservato che la FDG-PET ha un alto valore predittivo negativo (VPN) ma può correre il rischio di identificare falsi positivi, specialmente in masse residue > 3 cm. In lesioni residue ≥ 3 cm, una valutazione con FDG-PET dovrebbe essere effettuata. Per ridurre il rischio di falsi positivi (spesso dovuti a fenomeni infiammatori indotti dal trattamento chemioterapico), la FDG-PET andrebbe effettuata dopo almeno 6 settimane dal termine dell'ultimo ciclo di chemioterapia (ovvero 9 settimane dall'inizio dell'ultimo ciclo).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nel seminoma, nella valutazione della malattia residua con diametro ≥ 3 cm, la PET con FDG dovrebbe essere effettuata dopo almeno 6 settimane dal termine dell'ultimo ciclo di chemioterapia per la valutazione della presenza/assenza di malattia vitale nel residuo.	Positiva forte

In caso di lesione residua < 3 cm, stabile o in riduzione alla TAC dopo la chemioterapia e con valori di hCG negativi, non c'è l'indicazione ad effettuare una FDG-PET per valutare la presenza di malattia vitale residua non è da preferire. In caso di negatività alla FDG-PET (con valori di hCG negativi, indipendentemente dalle dimensioni del residuo ed in assenza di progressione volumetrica del residuo), il paziente rimane in follow-up clinico-radiologico.

Nei casi > 3 cm con positività alla FDG-PET, con hCG negativa e in assenza di progressione volumetrica di malattia, la FDG-PET andrebbe ripetuta dopo 6-8 settimane. In caso di positività al secondo controllo, se radiologicamente e metabolicamente stabile/riduzione, rimane in stretto follow-up clinico-radiologico; se radiologicamente e/o metabolicamente in progressione è indicata terapia di salvataggio (chemioterapia o radioterapia) previa discussione multidisciplinare e previa eventuale biopsia o chirurgia della massa residua per documentare la persistenza di malattia vitale/accertamento istologico¹¹¹.

Ad oggi l'indicazione ad una chirurgia radicale delle masse residue, specialmente in quelle < 3 cm, rimane applicabile a pochissimi casi selezionati (ad esempio nel dubbio che non si tratti di residuo da seminoma puro o in assenza di altre opzioni terapeutiche) e va applicata in centri ad elevata expertise.

La Figura 5 mostra la flow-chart del trattamento della malattia residua dopo chemioterapia in paziente affetto da seminoma puro avanzato.

Non-seminoma

Nei pazienti affetti da non-seminoma avanzato o metastatico, la probabilità di presentare una massa residua dopo trattamento chemioterapico oscilla tra il 30 e il 70% dei casi (considerando anche residui < 1 cm) anche in presenza di normalizzazione dei marcatori tumorali¹¹². Generalmente, la malattia residua presenta necrosi nel 40% dei casi, teratoma maturo nel 50% e cellule tumorali vitali nel 10% dei casi. Tale determinazione è possibile solo all'esame istologico della massa residua asportata chirurgicamente.

QUESITO: Nel non-seminoma in caso di massa residua >1cm post-chemioterapia, è raccomandabile l'asportazione chirurgica (se tecnicamente fattibile) rispetto alla sola osservazione?

Come suggeriscono i dati di analisi retrospettive, la chirurgia, se tecnicamente fattibile, costituisce in questi casi lo standard terapeutico (specialmente nei pazienti con malattia solo retroperitoneale) ¹¹⁴⁻¹¹⁷.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nel non-seminoma, in caso di massa residua >1 cm post-chemioterapia, l'asportazione chirurgica, se tecnicamente fattibile, dovrebbe essere presa in considerazione.	Positiva forte

Non è possibile discriminare radiologicamente la fibrosi o la necrosi dal teratoma dalla neoplasia attiva. La FDG-PET non è un esame attendibile in questi casi. La FDG-PET non aumenta l'accuratezza dello staging tradizionale basato su TC e marcatori e non è in grado di discriminare la presenza di teratoma, abitualmente funzionalmente silente, ma che richiede chirurgia per il completamento della cura.¹¹⁸ Dopo terapia di I linea, le masse residue retroperitoneali > 1cm devono essere considerate per chirurgia. Nei casi di residuo retroperitoneale <1cm la scelta di effettuare una chirurgia deve essere considerata alternativa a un regime di sorveglianza. Nei pazienti con residui < 1 cm dopo linea successiva alla I, la chirurgia ha un'indicazione stante la più elevata probabilità di malattia vitale anche in residui molto piccoli.

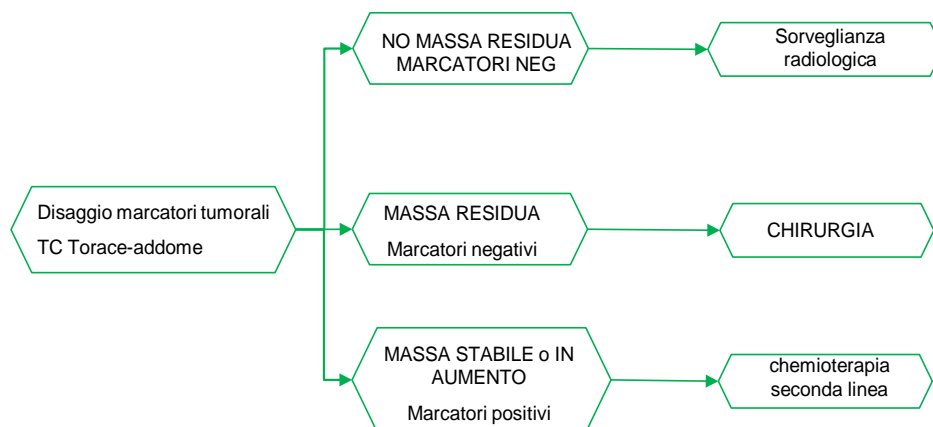
La chirurgia radicale delle masse residue, con marcatori negativi, va eseguita preferibilmente entro le sei settimane dal termine della chemioterapia ed è raccomandato eseguirla in centri ad alto volume. Nei casi di malattia teratomatosa in crescita se tecnicamente fattibile la RPLND andrebbe eseguita con tecnica "nerve sparing" quando possibile. La dissezione standard è la linfadenectomia retroperitoneale bilaterale sottoilare, possibilmente nerve-sparing. In casi selezionati, caratterizzati da malattia ipsilaterale dall'esordio, di dimensioni contenute, la dissezione unilaterale si è dimostrata efficace con limitati rischi di recidiva intraddominale e minor numero di complicanze.

Deve essere evitata l'asportazione della sola massa residua (nodulectomia o lumpectomy). La RPLND mini-invasiva è applicabile con gli stessi criteri di applicabilità della chirurgia open per quel che concerne l'estensione della dissezione.

La presenza d'impegni di malattia con interessamento significativo di organi retroperitoneali, quale il coinvolgimento significativo dei grossi vasi retroperitoneali (coinvolgimento > 30% della superficie), ovvero la necessità di resezioni aggiuntive su altri organi, può condizionare la scelta mini-invasiva. Nei casi con residui post chemioterapia in sedi multiple (retroperitoneo e torace) è necessaria una valutazione da parte di team con grande expertise, la chirurgia addominale usualmente precede le altre sedi per ragioni di tollerabilità postoperatoria dei diversi approcci chirurgici, anche se l'introduzione di chirurgie meno invasive, sia addominali che toraciche, rende questa motivazione meno rilevante.

Nel caso di lesioni polmonari bilaterali l'assenza di tumore da un lato si associa ad un'elevata probabilità di assenza di malattia nell'altro lato.

I casi con sedi multiple complessi devono essere discussi individualmente in presenza di un equipie multispecialistica.

Figura 6 - Trattamento malattia residua da nonseminoma dopo chemioterapia di 1a linea


6.3 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 (dipende dallo stadio). Non è definito anche il trattamento ottimale del non-seminoma stadio I ricaduto dopo 1 o 2 cicli di PEB adiuvante.

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 linea¹¹⁹.

QUESITO: Nella malattia ricaduta/refrattaria, è raccomandabile la chemioterapia ad alte dosi rispetto alla chemioterapia a dosi standard?

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 linea⁶⁶, e il 20–50% dei pazienti con nonseminoma, a seconda della presenza o meno di determinati fattori di rischio¹⁰⁹. 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 tardive¹²⁰⁻¹²¹. Un progetto dell'International Prognostic Factors Study Group¹²² 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 consentendo 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 ≥ 5 .

La sopravvivenza libera da progressione a 2 anni è stata del 75%, 51%, 40%, 26% e 6% nelle categorie di rischio molto basso (che include il seminoma senza alcun fattore di rischio), basso, intermedio, alto e molto alto, rispettivamente. Una successiva analisi dello stesso database¹²³, 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. 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 chemioterapici a dosi 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) o GIP (gemcitabina, ifosfamide e cisplatino).¹²⁴

La 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,^{125-125,126}..

Due o tre cicli di alte dosi di carboplatino ed etoposide, eventualmente preceduti da 1-2 cicli di chemioterapia a dosi convenzionali 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]¹²⁷⁻¹³¹. Una singola somministrazione di HDCT dopo cicli di un regime a dosi convenzionali con utilizzo di schemi a tre farmaci non sembra dare un vantaggio a fronte di una tossicità più rilevante, pertanto non vengono consigliati dalla maggior parte degli autori^{126,131,132}.

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]^{133,134}, nettamente al di sopra di ciò che si può ottenere con regimi convenzionali, ma in questo ambito non esistono e difficilmente verranno mai realizzati studi randomizzati.

Una problematica importante nel setting del trapianto autologo per i tumori germinali riguarda la possibilità di raccogliere un numero adeguato di cellule staminali del sangue periferico, soprattutto in quei pazienti che hanno ricevuto più di una linea di regimi standard, per un ottimale supporto delle tossicità ematologiche¹³⁵⁻¹³⁷. Le tossicità non ematologiche presentano delle peculiarità che necessitano di un'appropriata gestione.

Per tutti questi motivi i pazienti candidati a HDCT dovrebbero essere riferiti a centri di riferimento con medici con elevata esperienza nella HDCT nei tumori germinali¹³⁸.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nella malattia ricaduta/refrattaria, la chemioterapia ad alte dosi multiciclo con etoposide e carboplatino può essere considerata opzione di scelta.	Positiva debole

Nei pazienti non candidabili ad un trattamento intensificato è possibile ricorrere a schemi di trattamento che includono farmaci quali gemcitabina, paclitaxel e oxaliplatino¹³⁹⁻¹⁴², ma possono prevedere anche il reimpiego del cisplatino¹⁴³. Pazienti refrattari al cisplatino hanno prognosi particolarmente severa e i regimi chemioterapici basati sul cisplatino inducono remissioni complete 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 contenenti gemcitabina, oxaliplatino e taxani perché in grado di ottenere un beneficio clinico duraturo in una piccola parte di questi pazienti (5-15%)¹³⁹⁻¹⁴³. 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 malattia¹⁴⁴.

Infine, è stata recentemente definita come "popolazione da trattamenti palliativi" quel piccolo gruppo di pazienti con tumore del testicolo refrattario che hanno fallito la terapia ad alte dosi o erano stati giudicati unfit per questa e che hanno già comunque fallito tre o più linee terapeutiche precedenti e in cui la "desperation surgery" (vedi paragrafo seguente) non può essere eseguita¹⁴⁵. Alla stregua di altri pazienti affetti da altre forme tumorali verosimilmente incurabili, questa "popolazione da trattamenti palliativi" può beneficiare di cure palliative precoci da parte di un team specializzato di cure palliative allo scopo di identificare e trattare sintomi comuni ad altri pazienti avviati alle cure palliative^{145, 146}. Lo stesso team può essere coinvolto in fasi anche più precoci in caso di necessità cliniche o legate a problematiche psico-sociali.

6.4 Chirurgia di salvataggio, “desperation surgery” e chirurgia massimale

Lesioni tumorali residue dopo la chemioterapia di salvataggio dovrebbero sempre essere resecate 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. 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.

QUESITO: In caso di massa residua post-chemioterapia di salvataggio per malattia ricaduta/refrattaria, è raccomandabile l’asportazione chirurgica (se tecnicamente fattibile) rispetto alla sola osservazione?

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 resecabile, abitualmente solo retroperitoneale. Con questo approccio, si può ancora ottenere una lunga sopravvivenza malattia-specifica dal 15 al 54% dei casi¹⁴⁷⁻¹⁵³. 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.

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 malattia¹⁵⁴⁻¹⁵⁷. 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 massimale).

Lesioni tumorali residue dopo la chemioterapia di salvataggio dovrebbero sempre essere resecate 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. 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.

Qualità dell’evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	In caso di massa residua post-chemioterapia di salvataggio, l’asportazione chirurgica, se tecnicamente fattibile, dovrebbe essere effettuata.	Positiva forte

7. Tumori germinali primitivi extragonadici

I tumori germinali extragonadici (TGE), ovvero quelli che si sviluppano in una sede primitiva extragonadica, rappresentano il 2-5% delle neoplasie germinali dell’adulto^{154, 155}. Le caratteristiche istologiche sono identiche alle neoplasie germinali che originano dalle gonadi. Tuttavia, la loro biologia, soprattutto per i nonseminomi primitivi mediastinici, è sostanzialmente differente. I TGE possono originare nelle strutture della linea mediana dalla ghiandola pineale al coccige. Più del 90% dei TGE si manifestano negli uomini adulti con età compresa tra i 20 e 35 anni, sebbene siano documentati casi in pazienti con più di 60 anni. La sede primaria più frequente è il mediastino anteriore, seguito dal retroperitoneo, raramente la ghiandola

pineale e l'area presacrale. Sono stati riportati casi isolati di primitività extragonadica nella vescica, nella prostata o nel fegato^{156, 157}.

Nei TGE una neoplasia primaria nei testicoli dovrebbe essere esclusa mediante ecografia e esame obiettivo. I TGE condividono con i tumori germinali gonadici la perdita dell'isocromosoma 12p (i12p), che può quindi essere utilizzato come marker per la diagnosi differenziale con altre neoplasie (figura 1).

7.1 Mediastinici

I TGE del mediastino sono i più comuni, rappresentando circa il 50-70% di tali neoplasie¹⁵⁴⁻¹⁵⁸. Questi tumori hanno origine a livello del mediastino anteriore, in assenza di neoplasie primitive dei testicoli.

Dal punto di vista diagnostico, i sintomi di presentazione sono tipici di una massa in crescita nel mediastino: dispnea (25%), dolore toracico (23%), tosse (17%), febbre (13%), sindrome della vena cava superiore o astenia¹⁵⁷. In presenza di una massa nel mediastino anteriore riscontrata radiologicamente, la diagnosi differenziale andrebbe posta con le neoplasie primitive del timo, della tiroide e con i linfomi. Un significativo incremento della BHCG e/o qualsiasi aumento dell'AFP confermerebbe la diagnosi di una neoplasia a cellule germinali, rendendo non indispensabile l'accertamento istologico con biopsia¹⁵⁹. Al contrario, in caso di valori normali dei marcatori tumorali sierici o solo di un lieve incremento della BHCG è necessario un accertamento istologico con biopsia per stabilire la diagnosi di seminoma puro versus neoplasia a cellule germinali non-seminomatosa versus altre neoplasie come timoma o linfoma.

Dal punto di vista istologico, i TGE del mediastino si suddividono tra seminomi (40%) e tumori a cellule germinali non-seminomatosi (60%). Gli isotipi più comuni sono il teratoma ed il seminoma¹⁶⁰.

In quanto a fattori di rischio, la sindrome di Klinefelter (47XXY) rappresenta l'unico fattore di rischio noto per i TGE non-seminomatosi del mediastino^{161, 162}.

Dal punto di vista prognostico, i TGE non-seminomatosi del mediastino rappresentano, clinicamente e biologicamente, un sottogruppo a prognosi severa, con una sopravvivenza globale del 40-50% dopo un approccio chemioterapico a base di cisplatino e chirurgico^{25,161}. La prognosi peggiora in caso di coinvolgimento da parte della malattia di polmoni, fegato o linfonodi sovraclaveari, con una sopravvivenza globale che scende in questi casi al 25%. Al contrario, i seminomi mediastinici hanno una buona prognosi con una sopravvivenza globale dell'88-90%^{158, 164, 165}.

Dal punto di vista terapeutico, per i TGE non-seminomatosi del mediastino con marcatori tumorali sierici elevati è indicato un approccio chemioterapico up-front con chemioterapia secondo schema PEB per 4 cicli seguiti da rivalutazione chirurgica (figura 1). In previsione di una chirurgia toracica estesa, alcuni autori suggeriscono lo schema chemioterapico PEI al posto dello schema PEB (ifosfamide invece di bleomicina in combinazione con cisplatino ed etoposide), per prevenire le potenziali complicanze polmonari indotte dalla bleomicina¹⁶⁶. La resezione chirurgica dovrebbe essere considerata per la malattia residua nei TGE non-seminomatosi come parte integrante della loro gestione terapeutica, al fine di valutare la risposta di malattia, rimuovere la malattia chemio-resistente e stabilire se necessario un ulteriore trattamento chemioterapico. Infatti, il 30-47% dei pazienti sottoposti a resezione chirurgica post-chemioterapica per malattia residua presenta tumore vitale^{167, 168}. In generale, la chirurgia per i pazienti con tumori germinali gonadici testicolari è riservata ai pazienti con marcatori tumorali sierici normalizzati. Tuttavia, considerata la scarsa efficacia della chemioterapia di salvataggio e la peggiore sopravvivenza a lungo termine dei pazienti con TGE non-seminomatosi mediastinici, è possibile che i pazienti con una sola sede di malattia possano trarre beneficio dalla resezione chirurgica post-chemioterapia, che dovrebbe quindi essere considerata nonostante la presenza di marcatori tumorali sierici elevati pre-operatori. In caso di persistenza di tumore vitale nel campione chirurgico, alcuni autori considerano la somministrazione di ulteriori due cicli di chemioterapia postoperatoria con etoposide e cisplatino (EP)¹⁶⁹. In caso di ricaduta, non esiste uno standard terapeutico. Un trattamento chirurgico della recidiva o un trattamento chemioterapico ad alte dosi con 2 o 3 cicli di carboplatino ed etoposide seguiti da trapianto di cellule staminali da sangue periferico possono essere presi in considerazione^{131, 133, 169}.

In caso di diagnosi di teratoma, il trattamento di prima scelta è rappresentato dalla resezione chirurgica: non c'è ruolo per la chemioterapia, a meno di valori elevati dei markers tumorali. In tal caso, la chemioterapia

secondo schema PEB per 4 cicli (o in alternativa secondo schema PEI) dovrà precedere la resezione chirurgica¹⁶⁹.

In caso di diagnosi di seminoma, i pazienti andrebbero trattati come pazienti con tumori germinali del testicolo a buona prognosi con 3 cicli di chemioterapia secondo schema PEB, utile la PET FDG per la valutazione del residuo, mentre la successiva resezione chirurgica del residuo non è obbligatoria¹⁶⁹⁻¹¹⁹.

7.2 Retroperitoneali

La seconda sede più comune di TGE (30-40%) è il retroperitoneo. Alcune forme in realtà hanno una verosimile origine testicolare misconosciuta, che apparentemente presenta atrofia, ipotrofia o cicatrici, segno di burn out syndrome, ovvero di tumore originato al testicolo ma esploso solo al di fuori del testicolo. I TGE retroperitoneali rappresentano il 10% di tutte le neoplasie maligne primitive retroperitoneali. La diagnosi nei pazienti con TGE retroperitoneali è spesso tardiva. Tali neoplasie si presentano quindi frequentemente di dimensioni notevoli e si associano a sintomi associati alla presenza della massa addominale, come la lombalgia e la perdita di peso¹⁶⁹.

La classificazione internazionale non fa distinzione tra tumore germinale primitivo del testicolo primario e quello primitivo retroperitoneale. Quindi, la terapia è basata sui criteri di rischio della classificazione internazionale IGCCCG, come già descritto per la malattia allo stadio III (vedi paragrafo 6)¹⁷⁰.

7.3 Intracranici

I TGE intracranici sono localizzati preferenzialmente nelle regioni pineale e soprasellare. I pazienti si presentano con una pseudopubertà precoce, diabete insipido, con o senza disfunzioni dell'ipofisi anteriore (ad es. deficit di ormone adrenocorticotropo), ipotiroidismo centrale o deficienza dell'ormone della crescita. La stragrande maggioranza dei TGE intracranici (prevalentemente seminomi/disgerminomi) si presentano nei maschi di razza bianca durante la seconda e la terza decade di vita¹⁵⁴. I maschi hanno un rischio di circa due volte superiore rispetto alle femmine di sviluppare un TGE intracranico¹⁷¹. L'integrazione di chemioterapia e radioterapia o una terapia con modalità singola rimane controversa e irrisolta¹⁶⁹.

8. Tumori non germinali del testicolo

8.1 Tumori stromali del testicolo

I tumori non germinali costituiscono circa il 5% di tutte le neoplasie testicolari e comprendono una discreta varietà di quadri neoplastici¹⁷².

Tra queste il tumore a cellule di Leydig è la forma più frequente, rappresenta circa il 3% delle neoplasie testicolari dell'adulto ed è riscontrata anche nei bambini, specie tra i 6 e i 9 anni. Alterazioni ormonali che includono elevati livelli di estrogeni, bassi livelli di testosterone, LH e FSH sono spesso riscontrate, e possono essere associate a fenomeni di pseudo-pubertà precoce nell'infanzia e di ginecomastia nell'adulto. Non più del 10% delle forme sono maligne, e possono essere contraddistinte alla diagnosi da almeno due dei seguenti fattori: dimensioni (> 5 cm); età più avanzata; attività mitotica (> 3 per 10 high-power field [HPF]; invasione vascolare; atipie citologiche, necrosi, margini infiltrativi, estensione oltre il tessuto del didimo, aneuploidia¹⁷³⁻¹⁷⁶.

Il tumore a cellule di Sertoli è il secondo per frequenza ed è tipico dell'adulto, dove rappresenta circa l'1% dei tumori testicolari. Alterazioni ormonali che possono manifestarsi come quadri clinici (es. ginecomastia), sono possibili, ancorché infrequenti. Le forme maligne possono essere più del 10% e possono essere

contraddistinte dalla presenza di almeno due dei seguenti fattori: dimensioni (> 5 cm); attività mitotica (> 5 per 10 high-power field [HPF]); invasione vascolare; pleomorfismo nucleare con presenza di nucleoli; necrosi.

Sono descritte tre varianti: una forma classica, una forma a grandi cellule calcificanti con calcificazioni caratteristiche e una forma sclerosante. Il comportamento tende a essere più favorevole nella prima e terza variante. Nella variante a grandi cellule calcificanti con calcificazioni caratteristiche, le forme maligne sono più frequenti nei casi che si manifestano ad età più avanzata¹⁷⁷⁻¹⁸⁰.

Le altre neoplasie dello stroma gonadico sono rappresentate dai tumori della granulosa e della teca, che possono presentarsi in forma pura o variamente combinata. Possono produrre ormoni steroidei. I tumori della granulosa, sono distinguibili in giovanili e adulti; questi ultimi hanno un decorso maligno fino al 20% dei casi^{181, 182}.

Esistono forme combinate stromali/germinali, dove il trattamento è condizionato dalla forma germinale.

Diagnosi e trattamento del tumore primitivo

I tumori stromali si manifestano con una tumefazione intra-testicolare. Molto più frequentemente di quanto avvenga con le forme germinali, le forme stromali sono di piccolo volume, e sono spesso riscontrate a seguito d'indagine ecografica eseguita per motivi differenti.

Nel sospetto di una forma stromale, il *work-up* dovrebbe prevedere la determinazione ormonale di testosterone, estradiolo, FSH e LH. La stadiazione con TC di torace ed addome con m.d.c. deve essere prevista, così come la determinazione dei marcatori di neoplasia germinale (AFP e β -hCG), che devono essere nei limiti di norma.

La diagnosi è intraoperatoria, e dovrebbe essere affidata a una esperta anatomia patologica in grado di confermare la natura di tumore stromale già all'esame estemporaneo al criotomo congelatore. Questo percorso può permettere a buona parte dei pazienti una chirurgia conservativa del testicolo, quando le caratteristiche del tumore (dimensioni totali e relative alla dimensione del testicolo e topografia della malattia) lo consentono. La chirurgia conservativa, infatti, alle adeguate condizioni, è dimostrata essere trattamento sufficiente¹⁸³⁻¹⁸⁷.

L'orchifunicolectomia radicale rimane invece il trattamento primario di elezione per le forme di grosso volume¹⁸⁷.

Come nelle neoplasie germinali, un percorso dedicato alla valutazione della fertilità e al recupero del seme, quando indicato, deve essere previsto.

Trattamento dopo chirurgia del tumore primitivo.

In caso di malattia confinata al testicolo, in assenza di fattori di rischio, o in presenza di uno solo, l'opzione consigliata è la sola osservazione, da valutarsi individualmente e con frequenza semestrale. Può includere una valutazione del retroperitoneo (abituamente ecografica) e una del torace (abituamente rx standard). In caso di presenza di fattori di rischio, è raccomandata una sorveglianza strutturata con controlli a intervallo non superiore ai 6 mesi che includano la valutazione del retroperitoneo e del torace (può essere considerata la TC, una volta l'anno per i primi 3-4 anni e anche la determinazione dei principi ormonali potenzialmente dosabili).

Il ruolo della linfadenectomia retroperitoneale profilattica non è definito. Questa non è raccomandata in assenza o con non più di un fattore di rischio, e può essere discussa come scelta individualizzata nei pazienti con almeno 2 fattori di rischio¹⁸⁷⁻¹⁸⁹.

Nei pazienti con metastasi solo retroperitoneali operabili, la linfadenectomia retroperitoneale si è dimostrata l'unica strategia con potenzialità curativa, e deve essere perseguita in centri di elevata *expertise*¹⁸⁷⁻¹⁸⁹.

Non ci sono raccomandazioni per il trattamento della malattia metastatica non operabile, poiché le poche e sparse esperienze disponibili non hanno evidenziato alcun beneficio con trattamenti medici¹⁸⁷⁻¹⁸⁹.

8.2 Tumori secondari del testicolo

Nel testicolo sono possibili tumori secondari, sia epiteliali che ematologici. Tra questi, la localizzazione da linfoma (abituamente non-Hodgkin) riveste un particolare significato clinico per la diagnosi differenziale con il seminoma.

9. 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.¹⁹⁰

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 anni³;
- 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 ed un esame obiettivo generale inclusivo di valutazione di masse addominali, scrotale, sovraclaveare e presenza di ginecomastia;
- 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, disfunzioni gonadiche, conseguenze psico-sociali)¹⁹¹⁻¹⁹⁷ il monitoraggio e la prevenzione di queste specifiche complicanze a lungo termine dovrebbe essere parte della gestione del follow-up di questi pazienti e dovrebbe essere funzione anche dei trattamenti ricevuti dal paziente

Le informazioni circa le ottimali strategie di follow-up sono limitate a causa della carenza di studi clinici prospettici¹⁶⁷. Una 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 riferire¹⁹⁸.

Le strategie sui controlli di follow-up si basano su percentuali di rischio di ricaduta, sedi più probabili e tempi attesi di ricaduta.

Una consensus conference nazionale sul follow-up nel tumore del testicolo si è tenuta a Milano il 17 Novembre 2017, promossa da Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) in collaborazione con Italian Germ cell cancer Group (IGG). La consensus ha coinvolto un pannello multidisciplinare di 45 esperti nei tumori del testicolo scientifiche specialisti in oncologia medica (n=18), urologia (n=7), radiologia (n=6), psico-oncologia (n=3), radioterapia (n=2), andrologia (n=2), medicina generale (n=2), medicina interna (n=1), medicina nucleare (n=1) e tre persone con storia personale di tumore del testicolo ora libere dal cancro. I partecipanti alla consensus sono stati identificati da 13 società scientifiche nazionali quali in ordine alfabetico AIMN, Associazione Italiana Medicina Nucleare; AIRO, Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica; AURO, Associazione Italiana Urologi Italiani; IGG; FIMG, Società Italiana di Medicina Generale; SIA, Società Italiana di Andrologia; SIMG, Società Italiana di Medicina Generale; SIMI, Società Italiana Medicina Interna; SIPO, Società Italiana di Psico-Oncologia; SIRM, Società Italiana di Radiologia Medica; SIU, Società Italiana di Urologia; SIUR, Società Italiana di Urologia Oncologica. Le tre persone con storia personale di tumore del testicolo sono state selezionate in accordo con AITT, Associazione Italiana Tumore Testicolo; e FAVO, Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia.

La pubblicazione completa dei risultati della consensus è prevista nel 2019, ma di seguito vengono riportate 3 tabelle (Tab 7, 8 e 9) con il sunto delle raccomandazioni essenziali per il follow-up nelle situazioni cliniche più comuni.

Tabella 6: Follow-up nel Seminoma stadio I -Consensus conference AIOM/IGG

Seminoma stadio I – Follow-up per 5 anni		
1° anno		
Mese	6°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, betaHCG e LDH)	Tutti	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc)	solo alto rischio	Tutti
Ecografia testicolare	-	Tutti
2° anno		
Mese	6°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, betaHCG e LDH)	Tutti	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc)	solo alto rischio	Tutti
Ecografia testicolare	-	Tutti
FSH, LH, testosterone	-	Tutti
3° anno		
Mese	6°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, betaHCG e LDH)	Tutti	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc)	-	solo alto rischio
Ecografia testicolare	-	Tutti
4° anno		
Mese	6°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, betaHCG e LDH)	Tutti	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc)	-	solo alto rischio
Ecografia testicolare	-	Tutti
5° anno		
Mese	6°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, betaHCG e LDH)	Tutti	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc)	-	solo alto rischio
Ecografia testicolare	-	Tutti
Testicolo US		
Altro:		
Psicologico ^a	-	-
Metabolismo ^b	-	-
Visite specialistiche ^c	-	-
Pazienti ad alto-rischio (15-30%): dimensioni del tumore (≥ 4 cm) e/o invasione della rete testis. Pazienti a basso rischio (5%): nessun fattore di rischio.		
^a In tutti i casi, almeno una volta all'inizio del follow-up e in caso di segni di distress psicosociale e/o di riduzione della qualità di vita percepita durante il follow-up.		
^b Include: lipidi ematici, glicemia, creatinina, vitamina D, BMI e pressione arteriosa: ogni 2-3 anni nei primi 5-10 anni, dopo 10 anni sulla base dell'anamnesi personale.		
^c Includono consulenze di andrologia, medicina interna, cardiologia, nefrologia, ORL (+/- test audiometrici), pneumologica (+/- test respiratori), sono da eseguire solo in caso di comparsa di sintomi clinici specifici oppure di anomalie di laboratorio.		

Tabella 7: Follow-up nel Nonseminoma stadio I --Consensus conference AIOM/IGG

Non-Seminoma stadio I – Follow-up per 5 anni				
1° anno				
Mese	4°	6°	8°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, betaHCG e LDH)	Tutti	-	Tutti	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc) e torace (RX meglio di TC)	solo alto rischio	solo intermedio e basso rischio	solo alto rischio	Tutti
Ecografia testicolare	-	-	-	Tutti
2° anno				
Mese	4°	6°	8°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, betaHCG e LDH)	Tutti	-	Tutti	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc) e torace (RX meglio di TC)	-	Tutti	-	solo alto e intermedio rischio
Ecografia testicolare	-	-	-	Tutti
FSH, LH, testosterone	-	-	-	Tutti
3° anno				
Mese	4°	6°	8°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, betaHCG e LDH)	-	Tutti	-	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc) e torace (RX meglio di TC)	-	solo alto rischio	-	solo alto e intermedio rischio
Ecografia testicolare	-	-	-	Tutti
4° anno				
Mese	4°	6°	8°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, betaHCG e LDH)	-	Tutti	-	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc) e torace (RX meglio di TC)	-	-	-	solo alto rischio
Ecografia testicolare	-	-	-	Tutti
5° anno				
Mese	4°	6°	8°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, betaHCG e LDH)	-	Tutti	-	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc) e torace (RX meglio di TC)	-	-	-	solo alto rischio
Ecografia testicolare	-	-	-	Tutti
Altro:				
Psicologico ^a	-	-	-	-
Metabolismo ^b	-	-	-	-
Visite ^c	-	-	-	-
Pazienti ad alto rischio (50%): presenza di invasione vascolare.				

Pazienti a rischio intermedio (15%): assenza di invasione vascolare.
 Pazienti a basso rischio (<5%): dopo trattamento con un ciclo di chemioterapia sec. PEB (oppure linfadenectomia retroperitoneale – RPLND).
^aIn tutti i casi, almeno una volta all’inizio del follow-up e in caso di segni di distress psicosociale e/o di riduzione della qualità di vita percepita durante il follow-up.
^bInclude: lipidi ematici, glicemia, creatinina, vitamina D, BMI e pressione arteriosa: ogni 2-3 anni nei primi 5-10 anni, dopo 10 anni sulla base dell’anamnesi personale.
^cIncludono consulenze di andrologia, medicina interna, cardiologia, nefrologia, ORL (+/- test audiometrici), pneumologica (+/- test respiratori), sono da eseguire solo in caso di comparsa di sintomi clinici specifici oppure di anomalie di laboratorio.

Tabella 8: Follow-up per malattia avanzata -Consensus conference AIOM/IGG

Malattia avanzata in remissione dopo trattamento – Follow-up per 5 anni				
1° anno				
Mese	4°	6°	8°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, betaHCG e LDH)	solo alto rischio	Tutti	solo alto rischio	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc) e torace (RX o TC low-dose o TC con mdc) ^a e altro imaging in base a sedi malattia avanzata	solo alto rischio	solo intermedio e basso rischio	solo alto rischio	Tutti
Ecografia testicolare	-	-	-	Tutti
2° anno				
Mese	4°	6°	8°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, betaHCG e LDH)	solo alto rischio	Tutti	solo alto rischio	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc) e torace (RX o TC low-dose o TC con mdc) ^a e altro imaging in base a sedi malattia avanzata	solo alto rischio	solo intermedio e basso rischio	solo alto rischio	Tutti
Ecografia testicolare	-	-	-	Tutti
FSH, LH, testosterone	-	-	-	Tutti
3° anno				
Mese	4°	6°	8°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, betaHCG e LDH)	-	Tutti	-	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc) e torace (RX o TC low-dose o TC con mdc) ^a e altro imaging in base a sedi malattia avanzata	-	solo alto e intermedio rischio	-	Tutti
Ecografia testicolare	-	-	-	Tutti
4° anno				
Mese	4°	6°	8°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, betaHCG e LDH)	-	Tutti	-	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc) e torace (RX o TC low-dose o TC con mdc) ^a e altro imaging in base a sedi malattia avanzata	-	solo alto e intermedio rischio	-	Tutti

Ecografia testicolare	-	-	-	Tutti
5° anno				
Mese	4°	6°	8°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, betaHCG e LDH)	-	Tutti	-	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc) e torace (RX o TC low-dose o TC con mdc) ^a e altro imaging in base a sedi malattia avanzata	-	solo alto e intermedio rischio	-	Tutti
Ecografia testicolare	-	-	-	Tutti
Altro:				
Psicologico ^b	-	-	-	-
Metabolismo ^c	-	-	-	-
Visite ^d	-	-	-	-
<p>Pazienti ad alto rischio (>45%): “poor-risk” secondo la classificazione IGCCG²⁶ alla prima linea di trattamento oppure recidivati/refrattari non “very low risk” secondo IPFSG¹²² (95% dei pazienti). Pazienti a rischio intermedio (25-30%): “intermediate-risk” secondo la classificazione IGCCG²⁶ alla prima linea di trattamento oppure recidivi/refrattari “very low risk” secondo IPFSG¹²² Pazienti a basso rischio (<15%): “good-risk” secondo la classificazione IGCCG²⁶ alla prima linea di trattamento.</p> <p>^ain base a rischio di recidiva toracica (>5%), Rx torace o TC torace low-dose. ^bIn tutti i casi, almeno una volta all’inizio del follow-up e in caso di segni di distress psicosociale e/o di riduzione della qualità di vita percepita durante il follow-up. ^cInclude: lipidi ematici, glicemia, creatinina, vitamina D, BMI e pressione arteriosa: ogni 2-3 anni nei primi 5-10 anni, dopo 10 anni sulla base dell’anamnesi personale. ^dIncludono consulenze di andrologia, medicina interna, cardiologia, nefrologia, ORL (+/- test audiometrici), pneumologica (+/- test respiratori): in caso di sintomi, in base ad anomalie di laboratorio o cliniche, fattori di rischio inclusi PEB per 3-4 cicli e/o radioterapia.</p>				

10. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

QUESITO 1: Nei pazienti con seminoma in stadio I è raccomandabile in setting adjuvante l'impiego di carboplatino o radioterapia?						
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da seminoma in stadio I l'impiego di un ciclo di carboplatino come terapia adjuvante può essere utilizzato.						
Forza della raccomandazione: Positiva Debole						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: 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).						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
3	3	2		4	4	
Implicazioni per le ricerche future: Auspiciabili trial prospettici su applicazione di scelta "risk adapted" sui fattori di rischio attualmente disponibili.						
Qualità delle Evidenze La qualità delle evidenze è stata giudicata dal panel BASSA in quanto si tratta di uno studio di non inferiorità tra due trattamenti adjuvanti, che non ha chiarito effettivamente se l'obiettivo fosse l'equivalenza o la non inferiorità della radioterapia vs. carboplatino. E' l'unico studio di fase III attualmente disponibile e occorre un follow-up a lungo termine maggiore sia per valutare le eventuali recidive, sia per le tossicità.						
Qualità globale delle evidenze: BASSA						

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)?						
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 Debole						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: 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.						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
2	3	3		3	5	
Implicazioni per le ricerche future: Auspicabili trial prospettici basati su applicazione di scelta "risk adapted" sui fattori di rischio attualmente disponibili.						
Qualità delle Evidenze La qualità delle evidenze è stata giudicata dal panel MOLTO 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 dopo la 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 in stadio II patologico. Occorre un follow-up a lungo termine maggiore per valutare le tossicità della chemioterapia e le possibili recidive di teratoma; un ciclo di PEB rimane un trattamento sperimentale.						
Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA						

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 3: Nei pazienti con tumori germinali non seminomatosi, in stadio avanzato a prognosi sfavorevole sec. La classificazione IGCCCG e con decadimento subottimale dei marcatori tumorali sierici dopo un ciclo di chemioterapia sec. PEB, la prosecuzione con un trattamento chemioterapico dose-dense è preferibile alla somministrazione di ulteriori 3 cicli sec. PEB ?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da non-seminoma in stadio avanzato a prognosi sfavorevole sec. IGCCCG e con decadimento subottimale dei marcatori tumorali sierici dopo un ciclo di PEB, la prosecuzione con trattamento chemioterapico dose-dense **non dovrebbe essere preferita** alla somministrazione di ulteriori 3 cicli sec. PEB

Forza della raccomandazione: Negativa Debole

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Il bilancio rischio/beneficio è stato considerato INCERTO e non permette di concludere per una superiorità del trattamento chemioterapico dose-dense.

Nei pazienti affetti da non-seminoma in stadio avanzato a prognosi scarsa sec. IGCCCG la probabilità di sopravvivenza a 5 anni si attesta sul 50-60% circa e il trattamento standard di prima linea consiste in 4 cicli di chemioterapia sec. PEB. Un trattamento chemioterapico dose-dense nei pazienti con decadimento subottimale dei marcatori tumorali sierici dopo un ciclo di PEB rispetto alla prosecuzione con altri 3 cicli di PEB aumenta la PFS, ma non aumenta significativamente la OS, è associato ad un tasso inferiore di chemioterapia alte dosi di salvataggio, ma anche ad una maggiore tossicità ematologica e non ematologica, in particolare ad una rilevante neurotossicità periferica, nefrotossicità e ototossicità. E' pertanto auspicabile un beneficio sulla OS.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
		10			10	

Implicazioni per le ricerche future:

Auspiciabili trial prospettici con scelta "risk adapted" sui criteri che sono peraltro in corso di re-definizione da parte di IGCCCG.

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata dal panel BASSA in quanto tali evidenze derivano da uno studio tra un regime standard e un regime definito dose dense, ma che rappresenta un regime di maggior durata con più farmaci. Il prolungamento della chemioterapia del regime sperimentale in una malattia chemiosensibile ha un impatto ampiamente atteso sulla PFS, che non si tramuta però in un vantaggio sulla sopravvivenza globale. Peraltro è interessante notare che anche la percentuale di risposte complete non varia significativamente tra i due gruppi nonostante il declino subottimale in corso di PEB: 40% dose dense vs. 30% PEB (p=0.12). Lo studio quindi non ha chiarito effettivamente la necessità di passare ad altro regime in base al "tumor decline" dopo un primo ciclo di chemioterapia di prima linea sec. PEB, piuttosto che proseguire PEB ed eventualmente effettuare un regime di 2° linea a progressione.

Qualità globale delle evidenze: BASSA

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*.

11. 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, Nicolai N, Oldenburg J. Guidelines on Testicular Cancer: 2017 Update. <https://uroweb.org/guideline/testicular-cancer/?type=pocket-guidelines>.
4. Beyer J, Albers P, Altena R, Aparicio J, Bokemeyer C, Busch J, Cathomas R, Cavallin-Stahl E, Clarke NW, Claßen J, Cohn-Cedermark G, Dahl AA, Daugaard G, De Giorgi U, De Santis M, De Wit M, De Wit R, Dieckmann KP, Fenner M, Fizazi K, Flechon A, Fossa SD, Germá Lluch JR, Gietema JA, Gillessen S, Giwercman A, Hartmann JT, Heidenreich A, Hentrich M, Honecker F, Horwich A, Huddart RA, Kliesch S, Kollmannsberger C, Krege S, Laguna MP, Looijenga LH, Lorch A, Lotz JP, Mayer F, Necchi A, Nicolai N, Nuver J, Oechsle K, Oldenburg J, Oosterhuis JW, Powles T, Rajpert-De Meyts E, Rick O, Rosti G, Salvioni R, Schrader M, Schweyer S, Sedlmayer F, Sohaib A, Souchon R, Tandstad T, Winter C, Wittekind C.: Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol*, 24: 878-888, 2013.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Testicular Cancer Version. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/testicular.pdf
6. National Cancer Institute - PDQ. Testicular Cancer <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/testicular/healthprofessional/>
7. 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.
8. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P: Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol*, 170: 5–11, 2003.
9. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, et al. WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs, 4th ed. Lyon: France International Agency for Research on Cancer (IARC); 2016
10. Verrill C, Yilmaz A, Srigley JR, Amin MB, Compérat E, Egevad L, Ulbright TM, Tickoo SK, Berney DM, Epstein JI; Members of the International Society of Urological Pathology Testicular Tumor Panel. Reporting and Staging of Testicular Germ Cell Tumors: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Testicular Cancer Consultation Conference Recommendations. *Am J Surg Pathol*. 2017 Jun;41(6):e22-e32.
11. Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, Algaba F, Egevad L, Ulbright TM, Tickoo SK, Srigley JR, Epstein JI, Berney DM; Members of the ISUP Testicular Tumour Panel. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology*. 2017 Feb;70(3):335-346.
12. Ulbright TM, Tickoo SK, Berney DM, Srigley JR; Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in testicular tumors: report from the International Society of Urological Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol*. 2014 Aug;38(8):e50-9.
13. Heidenreich A, Weissbach L, Hörtl 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.
14. May M, Helke C, Nitzke T, Seehafer M, Vogler H, Hoschke B: Diagnostic value of tumour marker regression models in stage 1 marker-positive testicular cancer. *Urol Int*, 73: 329-336, 2004.
15. 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.
16. Sonne SB, Kristensen DM, Novotny GW, Olesen IA, Nielsen JE, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Leffers H. Testicular dysgenesis syndrome and the origin of carcinoma in situ testis. *Int J Androl*. 2008;31(2):275-87.
17. Djaladat H, Burner E, Parikh PM, Beroukhim Kay D, Hays K. The Association Between Testis Cancer and Semen Abnormalities Before Orchiectomy: A Systematic Review. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2014;3(4):153-159.
18. Sabanegh ES Jr, Ragheb AM. Male fertility after cancer. *Urology*. 2009;73(2):225-31.
19. Ku JY, Park NC, Jeon TG, Park HJ. Semen Analysis in Cancer Patients Referred for Sperm Cryopreservation before Chemotherapy over a 15-Year Period in Korea. *World J Mens Health*. 2015;33(1):8-13.
20. Heidenreich A, Pfister D. Retroperitoneal lymphadenectomy and resection for testicular cancer: an update on best practice. *Ther Adv Urol*. 2012;4(4):187-205.

21. Foresta C, Selice R, De Toni L, Di Mambro A, Carraro U, Plebani M, Garolla A. Altered bone status in unilateral testicular cancer survivors: Role of CYP2R1 and its luteinizing hormone-dependency. *J Endocrinol Invest.* 2013 Jun;36(6):379-84.
22. Tempest HG, Ko E, Chan P, Robaire B, Rademaker A, Martin RH. Sperm aneuploidy frequencies analysed before and after chemotherapy in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients. *Hum Reprod.* 2008 Feb;23(2):251-258.
23. Choy JT, Brannigan RE. The determination of reproductive safety in men during and after cancer treatment. *Fertil Steril.* 2013 Nov;100(5):1187-91.
24. Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, Ghezzi M, Carraro U, Ferlin A, Foresta C. Testicular cancer and HPV semen infection. *Front Endocrinol.* 2012;3:172.
25. Brimo F, Srigley JR, Ryan CJ, et al. Chapter 59: Testis. In: Amin MB, Edge S, Greene F, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. Chicago: Springer; American Joint Committee on Cancer; 2016.
26. 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.
27. Høeie-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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Giwercman A, Bruun E, Frimodt-Møller 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.
32. 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.
33. Tabernero 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.
34. Dieckmann KP, Wilken S, Loy V, Matthies C, Kleinschmidt K, Bedke J, Martinschek A, Souchon R, Pichlmeier U, Kliesch S. Treatment of testicular intraepithelial neoplasia (intratubular germ cell neoplasia unspecified) with local radiotherapy or with platinum-based chemotherapy: A survey of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol* 2013;24:1332-1337.
35. 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; 29(6):719-25.
36. 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.
37. Tandstad T, Ståhl O, Dahl O, Haugnes HS, Håkansson U, Karlsdottir Å, Kjellman A, Langberg CW, Laurell A, Oldenburg J, Solberg A, Söderström K, Stierner U, Cavallin-Ståhl E, Wahlqvist R, Wall N, Cohn-Cedermark G. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Ann Oncol.* 2016 Jul;27(7):1299-304.
38. Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, Agerbæk M, Holm NV, Christensen IJ, von der Maase H, Daugaard G. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol.* 2014 Dec;66(6):1172-8.
39. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, Cohn-Cedermark G, Chung PW, Jewett MA, Powles T, Warde PR, Daneshmand S, Protheroe A, Tyldesley S, Black PC, Chi K, So AI, Moore MJ, Nichols CR.. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol.* 2015;33(1):51-7.
40. Cohn-Cedermark G, Stahl O, Tandstad T; SWENOTECA. Surveillance vs. adjuvant therapy of clinical stage I testicular tumors - a review and the SWENOTECA experience. *Andrology.* 2015 Jan;3(1):102-10.
41. 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.

42. 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.
43. Dieckmann KP, Dralle-Filiz I, Heinzelbecker J, Matthies C, Bedke J, Ellinger J, Sommer J, Haben B, Souchon R, Anheuser P, Pichlmeier U. Seminoma Clinical Stage 1 - Patterns of Care in Germany. *Urol Int.* 2016;96(4):390-8.
44. Moynihan C, Norman AR, Barbachano Y, Burchell L, Huddart R, Dearnaley DP, Horwich A. Prospective study of factors predicting adherence to medical advice in men with testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2009 May 1;27(13):2144-50.
45. Oldenburg J, Aparicio J, Beyer J, Cohn-Cedermark G, Cullen M, Gilligan T, De Giorgi U, De Santis M, de Wit R, Fosså SD, Germà-Lluch JR, Gillessen S, Haugnes HS, Honecker F, Horwich A, Lorch A, Ondruš D, Rosti G, Stephenson AJ, Tandstad T. Personalizing, not patronizing: the case for patient autonomy by unbiased presentation of management options in stage I testicular cancer. *Ann Oncol.* 2015;26(5):833-838
46. 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.
47. 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.
48. Aparicio J, García del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Alba E, Sáenz A, Terrasa J, Barnadas A, Almenar D, Arranz JA, Sánchez M, Fernández A, Sastre J, Carles J, Dorca J, Gumà J, Yuste AL, Germà JR. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol.* 2003 Jun;14(6):867-72.
49. Aparicio J, Maroto P, del Muro XG, Gumà J, Sánchez-Muñoz A, Margelí M, Doménech M, Bastús R, Fernández A, López-Brea M, Terrasa 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..
50. Fischer S, Tandstad T, Wheeler M, Porfiri E, Fléchon A, Aparicio J, Klingbiel D, Skrbinc B, Basso U, Shamash J, Lorch A, Dieckmann KP, Cohn-Cedermark G, Ståhl O, Chau C, Arriola E, Marti K, Hutton P, Laguerre B, Maroto P, Beyer J, Gillessen S. Outcome of Men With Relapse After Adjuvant Carboplatin for Clinical Stage I Seminoma. *J Clin Oncol.* 2017 Jan 10;35(2):194-200.
51. Diminutto A, Basso U, Maruzzo M, Morelli F, De Giorgi U, Perin A, Fraccon AP, Lo Re G, Rizzi A, Sava T, Fornarini G, Valcamonico F, Zustovich F, Massari F, Zanardi E, Roma A, Zattoni F, Zagonel V. Adjuvant Carboplatin Treatment in 115 Patients With Stage I Seminoma: Retrospective Multicenter Survey. *Clin Genitourin Cancer.* 2016;14(2):e161-9.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Horwich A, Fossa SD, Huddart R, Dearnaley DP, Stenning S, Aresu M, Bliss JM, Hall E. Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma. *Br J Cancer* 2014;110: 256–263
56. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Kry SF, Gilbert E, Lamart S, Berg CD, Stovall M, Ron E. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2011;12:353-360.
57. 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.
58. 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.
59. Chovanec M, Hanna N, Cary KC, Einhorn L, Albany C. Management of stage I testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol.* 2016 Nov;13(11):663-673
60. 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.

61. Albers P, Siener R, Krege S, Schmelz HU, Dieckmann KP, Heidenreich A, Kwasny P, Pechoel M, Lehmann J, Kliesch S, Köhrmann KU, Fimmers R, Weissbach L, Loy V, Wittekind C, Hartmann M. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 20;26(18):2966-72.
62. 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.
63. Tandstad T, Ståhl O, Håkansson U, Dahl O, Haugnes HS, Klepp OH, Langberg CW, Laurell A, Oldenburg J, Solberg A, Söderström K, Cavallin-Ståhl E, Stierner U, Wahlquist R, Wall N, Cohn-Cedermark G. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol*. 2014 Nov;25(11):2167-72.
64. 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.
65. 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.
66. Glaser SM, Vargo JA, Balasubramani GK, Beriwal S. Stage II Testicular Seminoma: Patterns of Care and Survival by Treatment Strategy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016 Aug;28(8):513-21.
67. Giannatempo P, Greco T, Mariani L, Nicolai N, Tana S, Farè E, Raggi D, Piva L, Catanzaro M, BIASONI D, Torelli T, Stagni S, Avuzzi B, Maffezzini M, Landoni G, De Braud F, Gianni AM, Sonpavde G, Salvioni R, Necchi A. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol*. 2015 Apr;26(4):657-68
68. Gori S, Porrozzos S, Roila F, Gatta G, De Giorgi U, Marangolo M: Germ cell tumours of the testis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 53: 141-164, 2005.
69. Chung P, Warde P. Contemporary management of stage I and II seminoma. *Curr Urol Rep*. 2013 Oct;14(5):525-33.
70. Hallemeier CL, Pisansky TM, Davis BJ, Choo R. Long-term outcomes of radiotherapy for stage II testicular seminoma--the Mayo Clinic experience. *Urol Oncol*. 2013 Nov;31(8):1832-8.
71. 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.
72. 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.
73. Garcia-del-Muro X, Maroto P, Gumà J, Sastre J, López Brea M, Arranz JA, Lainez N, Soto de Prado D, Aparicio J, Piulats JM, Pérez X, Germá-Lluch JR. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 20;26(33):5416-21
74. Domont J, Massard C, Patrikidou A, Bossi A, de Crevoisier R, Rose M, Wibault P, Fizazi K. A risk-adapted strategy of radiotherapy or cisplatin-based chemotherapy in stage II seminoma. *Urol Oncol*. 2013 Jul;31(5):697-705.
75. Chung PW, Bedard P. Stage II seminomas and nonseminomas. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011 Jun;25(3):529-41.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Weissbach L, Hartlapp JH: Adjuvant chemotherapy of metastatic stage II nonseminomatous testis tumor. *J Urol*, 146: 1295-1298, 1991.
80. 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.
81. Gregory C, Peckham MJ: Results of radiotherapy for stage II testicular seminoma. *Radiother Oncol*, 6: 285-292, 1986.

82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Grimison PS, Stockler MR, Thomson DB, et al. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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 Tract Cancer Cooperative Group/Medical Research Council Testicular Cancer Study Group (30941/TE20). *J Clin Oncol*, 21: 1107-1118, 2003.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol* 2011 May;22(5):1054-61.

99. Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, Fléchon A, Mardiak J, Geoffrois L, Kerbrat P, Chevreau C, Delva R, Rolland F, Theodore C, Roubaud G, Gravis G, Eymard JC, Malhaire JP, Linassier C, Habibian M, Martin AL, Journeau F, Reckova M, Logothetis C, Culine S. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014 Dec;15(13):1442-50
100. 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
101. Horwich A, Paluchowska B, Norman A, et al: Residual mass following chemotherapy of seminoma. *Ann Oncol* 1997; 8:37-40.
102. Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol* 1997; 157:860–862.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. Cathomas R, Klingbiel D, Bernard BD, et al. FDG PET scan (PET) positive residual lesions after chemotherapy (chemo) for metastatic seminoma: Results of an International Global Germ Cell Cancer Group (G3) registry. *J Clin Oncol* 2017;35:15_suppl, 4521-4521
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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
118. Kollmannsberger C, Oechsle K, Dohmen BM, 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

119. 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.
120. Kondagunta GV, Motzer RJ: Chemotherapy for advanced germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2006, 24:5493-502.
121. 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.
122. 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.
123. Lorch A, Bascoul-Mollevis 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.
124. Fizazi K, Gravis G, Flechon A, Geoffrois L, Chevreau C, Laguerre B, Delva R, Eymard JC, Rolland F, Houede N, Laplanche A, Burcoveanu D, Culine S. Combining gemcitabine, cisplatin, and ifosfamide (GIP) is active in patients with relapsed metastatic germ-cell tumors (GCT): a prospective multicenter GETUG phase II trial. *Ann Oncol* 2014; 25: 987-91.
125. Adra N, Abonour R, Althouse SK, Albany C, Hanna NH, Einhorn LH. High-dose chemotherapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation for relapsed metastatic germ cell tumors: the Indiana university experience. *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1096-1102.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, Fischer P, Turkula S, Ishill N, Patil S, Bains, Reich LM, Bosl GJ, Motzer RJ: High-Dose Chemotherapy for Patients With Previously Treated Germ Cell Tumors: Results and Prognostic Factor Analysis. *J Clin Oncol* 2010, 28: 1706-1713.
131. 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.
132. Necchi A, Lo Vullo S, Rosti G, Badoglio M, Giannatempo P, Raggi D, Secondino S, Mariani L, Lanza F, Pedrazzoli P. Administration of high-dose chemotherapy with stem cell support in patients 40 years of age or older with advanced germ cell tumours: a retrospective study from the European Society for Blood and Marrow Transplantation database. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(8):1218-1220
133. Simonelli M, Rosti G, Banna GL et al. Intensified chemotherapy with stem-cell rescue in germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2012;23:815–822.
134. 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.
135. 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.
136. Necchi A, Miceli R, Pedrazzoli P, Giannatempo P, Secondino S, Di Nicola M, Farè E, Raggi D, Magni M, Matteucci P, Longoni P, Milanesi M, Paternò E, Ravagnani F, Arienti F, Nicolai N, Salvioni R, Carlo-Stella C, Gianni AM. Predictors of CD34+ cell mobilization and collection in adult men with germ cell tumors: implications for the salvage treatment strategy. *Clin Genitourin Cancer*, 12: 196-202, 2014
137. Dazzi C, Cariello A, Rosti G, Monti G, Sebastiani L, Argnani M, Nicoletti P, Tienghi A, Leoni M, Fiorentini G, Turci D, Giovanis P, De Giorgi U, Marangolo M. Peripheral blood progenitor cell (PBPC) mobilization in heavily pretreated patients with germ cell tumors: a report of 34 cases. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 23:529-32.
138. Albany C, Adra N, Snavelly AC, et al. Multidisciplinary clinic approach improves overall survival outcomes of patients with metastatic germ-cell tumors. *Ann Oncol*. 2018;29(2):341-346.
139. Kosmas C, Athanasopoulos A, Dimitriadis G, Miltiados C, Zilakos M, Lydakos D, Magiorkinis E, Gekas C, Daladimos T, Mylonakis N, Ziras N. Plerixafor added to G-CSF-supported paclitaxel-ifosfamide-cisplatin salvage chemotherapy enhances mobilization of adequate numbers of hematopoietic stem cells for subsequent autografting

- in hard-to-mobilize patients with relapsed/refractory germ-cell tumors: a single-center experience. *Anticancer Drugs*. 2014; 25(7):841-7.
140. 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.
 141. 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* 2006, 50: 1032-1038.
 142. 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.
 143. 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;104(3):340-6.
 144. Kalavska K, Conteduca V, De Giorgi U, Mego M. Molecular mechanisms of resistance in testicular germ cell tumors - Clinical implications. *Curr Cancer Drug Targets*. 2018 Jan 1.
 145. Oing C, Giannatempo P, Honecker F, Oechsle K, Bokemeyer C, Beyer J. Palliative Treatment of Germ Cell Cancer. *Cancer Treat Rev* 2018, Available online 22 October 2018 [Epub ahead of print]
 146. Corsi DC, Turriziani A, Cavanna L, et al. Consensus document of the Italian Association of Medical Oncology and the Italian Society of Palliative Care on early palliative care. *Tumori*. 2018 Aug 29 [Epub ahead of print]
 147. Beck SDW, Foster RS, Bihrlé 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,
 148. Albers P, Ganz A, Hanning E, Miersch WD, Muller SC: Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers. *J Urol* 2000, 164:381–384.
 149. 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.
 150. 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.
 151. 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;106(6):779-85.
 152. 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.
 153. Stephenson AJ, Tal R, Sheinfeld J. Adjunctive nephrectomy at post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Urol*. 2006;176(5):1996-9;
 154. Stang A, Trabert B, Wentzensen N, et al. Gonadal and extragonadal germ cell tumours in the United States, 1973–2007. *Int J Androl* 2012; 35:616–625.
 155. Trama A, Mallone S, Nicolai N, et al. Burden of testicular, paratesticular and extragonadal germ cell tumours in Europe. *Eur J Cancer* 2012; 48:159–169.
 156. Hanna NH, Ulbright TM, Einhorn LH. Primary choriocarcinoma of the bladder with the detection of isochromosome 12p. *J Urol* 2002; 167:1781.
 157. Kleinhans B, Kalem T, Hendricks D, et al. Extragenadal germ cell tumor of the prostate. *J Urol* 2001; 166:611–612.
 158. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, et al. Extragenadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20:1864–1873.
 159. Albany C, Einhorn LH: Extragenadal germ cell tumors: Clinical presentation and management. *Curr Opin Oncol* 2013; 25: 261–265.
 160. Moran CA, Suster S, Przygodzki RM, Koss MN. Primary germ cell tumors of the mediastinum: II. Mediastinal seminomas—a clinicopathologic and immunohistochemical study of 120 cases. *Cancer* 1997; 80:691–698.
 161. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, et al., Group UKCC. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1204–1210.
 162. Nichols CR, Heerema NA, Palmer C, et al. Klinefelter’s syndrome associated with mediastinal germ cell neoplasms. *J Clin Ultrasound* 1987; 5:1290–1294.
 163. Kesler KA, Rieger KM, Hammoud ZT, et al. A 25-year single institution experience with surgery for primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumors. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:371–378.

164. Rivera C, Arame A, Jougon J, et al. Prognostic factors in patients with primary mediastinal germ cell tumors, a surgical multicenter retrospective study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 11:585–589.
165. Hartmann JT, Nichols CR, Droz JP, et al. Prognostic variables for response and outcome in patients with extragonadal germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2002; 13:1017–1028.
166. Kesler KA, Rieger KM, Hammoud ZT, et al. A 25-year single institution experience with surgery for primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:371–378.
167. Vuky J, Bains M, Bacik J, et al. Role of post-chemotherapy adjunctive surgery in the management of patients with non-seminoma arising from the mediastinum. *J Clin Oncol* 2001; 19:682–688.
168. Kesler KA, Rieger KM, Ganjoo KN, et al. Primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumors: the influence of post-chemotherapy pathology on long term survival after surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:692–700.
169. Albany C, Einhorn LH. Extragonadal germ cell tumors: clinical presentation and management. *Curr Opin Oncol* 2013; 25: 261-265.
170. Bokemeyer C, Droz JP, Horwich A, Gerl A, Fossa SD, Beyer J, Pont J, Schmoll HJ, Kanz L, Einhorn L, Nichols CR, Hartmann JT: Extragonadal seminoma: An international multicenter analysis of prognostic factors and long term treatment outcome. *Cancer* 2001; 91: 1394–1401
171. Packer RJ, Cohen BH, Cooney K. Intracranial germ cell tumors. *Oncologist* 2000; 5:312–320
172. Sesterhenn IA, Jacobsen GK, Chevillat J, et al. Sex cord/gonadal stromal tumours. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JL, Sesterhenn IA, eds. *World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARC Press; 2004:252-5.
173. Kim I, Young RH, Scully RE. Leydig cell tumors of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. *The American journal of surgical pathology* 1985 Mar;9(3):177-92.
174. 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
175. McCluggage WG, Shanks JH, Arthur K, Banerjee SS. Cellular proliferation and nuclear ploidy assessments augment established prognostic factors in predicting malignancy in testicular Leydig cell tumours. *Histopathology* 1998;33(4):361-8.
176. Reznik Y, Rieu M, Kuhn JM, Mandard JC, Bottet P, Lemonnier D, Bekka S, Mahoudeau J. Luteinizing hormone regulation by sex steroids in men with germinal and Leydig cell tumours. *Clinical endocrinology* 1993 May;38(5):487-93.
177. Young RH, Koelliker DD, Scully RE. Sertoli cell tumors of the testis, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of 60 cases. *Am J Surg Pathol* 1998;22(6):709-21.
178. Plata C, Algaba F, Andujar M, Nistal M, Stocks P, Martinez JL, Nogales FF. Large cell calcifying Sertoli cell tumour of the testis. *Histopathology* 1995 Mar;26(3):255-9.
179. Zukerberg LR, Young RH, Scully RE. Sclerosing Sertoli cell tumor of the testis. A report of 10 cases. *The Am J Surg Pathol* 1991 Sep;15(9):829-34.
180. Perrone F, Bertolotti A, Montemurro G, et al. Frequent mutation and nuclear localization of β -catenin in Sertoli cell tumors of the testis. *Am J Surg Pathol* 2014;38:66-71
181. Shukla AR, Huff DS, Canning DA, Filmer RB, Snyder HM, 3rd, Carpintieri D, Carr MC. Juvenile granulosa cell tumor of the testis: contemporary clinical management and pathological diagnosis. *J Urol* 2004;171(5):1900-2.
182. Cornejo KM, Young RH. Adult granulosa cell tumors of the testis: a report of 32 cases. *The American journal of surgical pathology* 2014;38(9):1242-50.
183. 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* 2007, 178:507-11.
184. Di Tonno F, Tavolini IM, Belmonte P, Bertoldin R, Cossaro E, Curti P, D'Inca 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* 2009; 82:152-7.
185. Suardi N, Strada E, Colombo R, Freschi M, Salonia A, Lania C, Cestari A, Carmignani L, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F. Leydig cell tumour of the testis: presentation, therapy, long-term follow-up and the role of organ-sparing surgery in a single-institution experience. *BJU international* 2009;103(2):197-200.
186. Bozzini G, Picozzi S, Gadda F, Colombo R, Decobelli O, Palou J, Colpi G, Carmignani L. Long-term follow-up using testicle-sparing surgery for Leydig cell tumor. *Clinical genitourinary cancer* 2013;11(3):321-4.
187. Nicolai N, Necchi A, Raggi D, BIASONI D, Catanzaro M, Piva L, Stagni S, Maffezzini M, Torelli T, Faré E, Giannatempo P, Pizzocaro G, Colecchia M, Salvioni R. Clinical outcome in testicular sex cord stromal tumors: testis sparing vs. radical orchiectomy and management of advanced disease. *Urology*. 2015;85(2):402-6
188. Mosharafa AA, Foster RS, Bihrlé R, Koch MO, Ulbright TM, Einhorn LH, Donohue JP. Does retroperitoneal lymph node dissection have a curative role for patients with sex cord-stromal testicular tumors? *Cancer* 2003;98(4):753-7.

189. Silberstein JL, Bazzi WM, Vertosick E, Carver BS, Bosl GJ, Feldman DR, Bajorin DF, Motzer RJ, Al-Ahmadie H, Reuter VE, Sheinfeld J. Clinical outcomes of local and metastatic testicular sex cord-stromal tumors. *J Urol* 2014;192(2):415-9.
190. De Giorgi U, Tana S, Rosti G: Follow-up strategy of germ cell tumour patients. *Ann Oncol*, 17: 529-530, 2006.
191. Fizazi K, Chen I, Logothetis CJ: Germ-cell tumor survivors: the price for cure. *Ann Oncol* 13:187-189, 2002.
192. 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.
193. 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.
194. Sprauten M, Brydøy M, Haugnes HS, Cvancarova M, Bjørø T, Bjerner J, Fosså SD, Oldenburg J. Longitudinal serum testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone levels in a population-based sample of long-term testicular cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2014;32:571-578.
195. van Leeuwen M, Efficace F, Fosså SD, Bolla M, De Giorgi U, de Wit R, Holzner B, van de Poll-Franse LV, van Poppel H, White J, Collette L, Osanto S, Aaronson NK. Recruiting long-term survivors of European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III clinical trials into quality of life studies: challenges and opportunities. *Eur J Cancer*. 2014;50:1957-63.
196. De Padova S, Rosti G, Scarpi E, Salvioni R, Amadori D, De Giorgi U. Expectations of survivors, caregivers and healthcare providers for testicular cancer survivorship and quality of life. *Tumori*. 2011;97:367-373.
197. Rutsikj R, Gaarden T, Bremnes R, Dahl O, Finset A, Fossa SD, Klepp O, Sorebo O, Wist E, Dahl AA. A study of coping in long-term testicular cancer survivors. *Psychol Health Med*. 2010;15:146-58.
198. 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.



Allegato: Tabelle GRADE evidence profile



Author(s): MC, IM

Date: 2012-06-05

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

Bibliography: Oliver TR The Lancet 2005; 366: 293-300 ; Oliver TR J Clin Oncol 2011; 29: 957-962

Valutazione della qualità							Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
Numero di studi	Disegno	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Altre considerazioni	Carboplatino	Radioterapia	Relativo (95% CI)	Assoluto		
Relapse Free Survival (follow-up mediana 6.5 anni; valutato con: numero di ricadute)												
1	Studi clinici randomizzati	Non importante ¹	Non importante	Non importante	Importante ³	Nessuna	29/573 (5.1%)	37/904 (4.1%)	HR 1.25 (0.83 a 1.89) ²	10 in più per 1000 (da 7 in meno a 35 in più)	MODERATA	CRITICA
Controlateral Germ Cell Tumor (follow-up mediana 6.5 anni; valutato con: numero di eventi di CGT)												
1	Studi clinici randomizzati	Non importante	Non importante	Non importante	Importante ³	Nessuna	2/573 (0.35%)	15/904 (1.7%)	RR 0.21 (0.05 a 0.92)	13 in meno per 1000 (da 1 in meno a 16 in meno)	MODERATA	CRITICA
QOL (follow-up mediana 6.5 anni; valutato con: Capacità di svolgere le normali attività a 3 mesi)												
1	Studi clinici randomizzati	Importante ^{4,5}	Non importante	Non importante	Importante ³	Nessuna	39/387 (10.1%)	76/546 (13.9%)	RR 0.72 (0.5 a 1.04)	39 in meno per 1000 (da 70 in meno a 6 in più)	BASSA	CRITICA
Altri tumori (follow-up mediana 6.5 anni)												
1	Studi clinici randomizzati	Non importante ⁶	Non importante	Non importante	Importante ³	Nessuna	5/573 (0.87%)	10/904 (1.1%)	RR 0.22 (0.05 a 0.95)	9 in meno per 1000 (da 1 in meno a 11 in meno)	BASSA	CRITICA
Tossicità severa – non riportate												
												CRITICA
Overall Survival (follow-up mediana 6.5 anni)												
1	Studi clinici randomizzati	Non importante	Non importante	Non importante	Importante ³	Nessuna	6/573 (1%)	10/904 (1.1%)	RR 0.91 (0.33 a 2.5)	1 in meno per 1000 (da 7 in meno a 17 in più)	MODERATA	IMPORTANTE

¹ Rischio di Evaluation Bias dovuto alla mancanza di cecità. Tuttavia l'impatto potrebbe essere limitato dalla lunghezza del follow-up, dalla similitudine delle tempistiche dei check up, e dal basso numero di eventi

² Effettuata analisi ITT; PP conferma i risultati

³ Gli intervalli di confidenza sono molto ampi e numero di eventi basso

⁴ Possibile Evaluation Bias dovuto alla mancanza di cecità

⁵ QOL non valutata con questionario dettagliato per distinguere l'impatto sui diversi domini

⁶ Follow-up breve per seconde neoplasie da chemioterapia e radioterapia

Author(s): MC, IM

Date: 2012-06-05

Question: 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)?

Bibliography: Albers P J Clin Oncol; 26: 2966-2972

Valutazione della qualità							Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
Numero di studi	Disegno	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Altre considerazioni	Bleomycin Etoposide Cisplatino	Dissezione linfonodale retroperitoneale	Relativo (95% CI)	Absolute		
Relapse Free Survival (follow-up mediana 4.7 anni; valutato con: numero di ricadute)												
1	Studi clinici randomizzati	Importante ^{1,2}	Non importante	Importante ⁵	Importante ³	Nessuna	2/174 (1.1%)	13/173 (7.5%)	HR 0.13 (0.03 a 0.55)	7,5 in meno per 100 (da 3,8 in meno a 8,4 in meno)	MOLTO BASSA	CRITICA
Tossicità severa (follow-up mediana 6.5 anni; valutato con: NCIC di grado III-IV) ⁴												
1	Studi clinici randomizzati	Importante ²	Non importante	Importante ⁵	Non importante	Nessuna	69/174 (39.7%)	19/173 (11%)	RR 3.6 (2.29 a 5.64)	29 in più per 100 (da 14 in più a 51 in più)	BASSA	CRITICA
Overall Survival – non riportato												
												IMPORTANTE
Altri tumori – Non riportato												
												CRITICA
Qualità della vita – Non riportato												
												CRITICA

¹ Rischio di Evaluation Bias dovuto alla mancanza di cecità. Tuttavia l'impatto potrebbe essere limitato dalla lunghezza del follow-up, dalla similitudine delle tempistiche dei check-up, e dal basso numero di eventi (Tuttavia la qualità non è stata abbassata per questo motivo)

² Il 10% dei pazienti nel braccio di controllo ha comunque ricevuto 2 cicli di BEP post-operatoria perché riscontrati in stadio II.

³ Riportati i risultati basati sull'analisi per protocollo. L'analisi per intenzione al trattamento conferma il dato ma essendo più conservativa introduce più variabilità all'interno dell'intervallo di confidenza. Il risultato, quindi, seppur rimanendo statisticamente significativo, è più impreciso (HR 0.36 95%IC 0.003 – 0.93)

⁴ Le tossicità di grado 3/4 riportate nel braccio di controllo (chirurgia) sono prevalentemente di tipo ematologico e conseguenti ai due cicli di BEP post-chirurgia negli stadi II. La leucopenia di breve durata è l'effetto collaterale più frequente.

⁵ I pazienti arruolati sono eterogenei (alto e basso rischio). Inoltre, lo studio fa riferimento ad una realtà nazionale (Germania)

Author(s): GLP

Question: Nei pazienti con tumori germinali non seminomatosi, in stadio avanzato a prognosi sfavorevole e con decadimento subottimale dei marcatori tumorali sierici dopo un ciclo di chemioterapia PEB, la prosecuzione con un trattamento chemioterapico dose-dense è preferibile alla somministrazione di ulteriori 3 cicli PEB ?

Setting: Tumori germinali nonseminomatosi metastatici a cattiva prognosi

Bibliography: Fizazi K et al, Lancet Oncol 2014

Valutazione della qualità							Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
Numero di studi	Disegno	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Altre considerazioni	Dose Dense	PEB	Relativo (95% CI)	Absolute		
Overall Survival (follow up: median 49 months; assessed with: Kaplan-Meier)												
1	Studi clinici randomizzati	Non importante	Non importante	Non importante	Importante ¹	Nessuna	27/105 (25.7%)	32/98 (32.7%)	HR 0.78 (0.46 to 1.31)	6 in meno per 100 (da 8 in più a 16 in meno)	MODERATA	CRITICA
Progression-Free Survival (follow up: median 49 months; assessed with: Kaplan-Meier)												
1	Studi clinici randomizzati	Importante ²	Non importante	Non importante	Non importante	Nessuna	42/105 (40.0%)	52/98 (53.1%)	HR 0.66 (0.44 to 1.00)	14 in meno per 100 (da 0 in meno a 25 in meno)	MODERATA	IMPORTANTE
salvage high-dose chemotherapy (assessed with: risk estimation)												
1	Studi clinici randomizzati	Importante ³	Non importante	Non importante	Importante ¹	Nessuna	6/105 (5.7%)	16/98 (16.3%)	RR 0.78 (0.51 to 1.21)	4 in meno per 100 (da 3 in più a 8 in meno)	BASSA	IMPORTANTE
G3-G4 Neutropenia (assessed with: risk estimation)												
1	Studi clinici randomizzati	Importante ³	Non importante	Non importante	Importante ¹	Nessuna	63/105 (60.0%)	62/98 (63.3%)	RR 0.95 (0.76 to 1.18)	3 in meno per 100 (da 11 in più a 15 in meno)	BASSA	CRITICA
G3-G4 Thrombocytopenia (assessed with: risk estimation)												

Valutazione della qualità							Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
Numero di studi	Disegno	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Altre considerazioni	Dose Dense	PEB	Relativo (95% CI)	Assoluto		
1	Studi clinici randomizzati	Importante ³	Non importante	Non importante	Non importante	Nessuna	32/105 (30.5%)	16/98 (16.3%)	RR 1.87 (1.09 to 3.18)	14 in più per 100 (da 1 in più a 36 in più)	MODERATA	CRITICA
G3-G4 Anemia (assessed with: risk estimation)												
1	Studi clinici randomizzati	Importante ³	Non importante	Non importante	Non importante	Nessuna	47/105 (44.8%)	26/98 (26.5%)	RR 1.69 (1.14 to 2.50)	18 in più per 100 (da 4 in più a 40 in più)	MODERATA	CRITICA
G3-G4 Neurotoxic Events (assessed with: risk estimation)												
1	Studi clinici randomizzati	Importante ³	Non importante	Non importante	Non importante	Nessuna	8/105 (7.6%)	1/98 (1.0%)	RR 7.47 (0.95 to 58.62)	7 in più per 100 (da 0 in meno a 59 in più)	MODERATA	CRITICA
G3-G4 Fatigue (assessed with: risk estimation)												
1	Studi clinici randomizzati	Importante ³	Non importante	Non importante	Non importante	Nessuna	19/105 (18.1%)	7/98 (7.1%)	RR 2.53 (1.11 to 5.76)	11 in più per 100 (da 1 in più a 34 in più)	MODERATA	CRITICA
Secondary Neoplasm (assessed with: risk estimation)												
1	Studi clinici randomizzati	Non importante	Non importante	Non importante	Importante	Nessuna	2/105 (1.9%)	4/98 (4.1%)	RR 0.47 (0.09 to 2.49)	22 in meno per 1.000 (da 37 in meno a 61 in più)	MODERATA	CRITICA

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

1. 95%CL (absolute effect) consistent with opposite recommendations
2. Unmasked trial, no central evaluation of imaging
3. Unmasked trial