

TUMORE DEL TESTICOLO

Coordinatore: Giovanni Rosti

Estensori: S. Bracarda
L. Da Pozzo
U. De Giorgi
E. Emiliani
L. Frassinetti
M. Marangolo
N. Nicolai
S. Palazzi
G. Palmieri
U. Pastorino
G. Pizzocaro
R. Salvioni
S. Tana
I. M. Tivolini
L. Tedeschi

(Gruppo italiano per i tumori germinali, acronimo
IGG = Italian Germ cell cancer Group)

Società Scientifiche che si sono occupate della revisione:
AIRO (S. M. Magrini))

Corrispondenza:
Dr Ugo De Giorgi, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura
dei Tumori (IRST)
Via Maroncelli, 40 - 47014 Meldola (FC)
Tel: 0543-739100; fax: 0543-739311
E-mail: ugo_degiorgi@yahoo.com

SOMMARIO

I tumori germinali maschili sono neoplasie poco frequenti che si presentano elettivamente in giovane età. Circa il 99% dei pazienti con malattia localizzata al testicolo (stadio I) e circa lo 80% dei pazienti con malattia metastatica può essere curato. Anche i pazienti che presentano una ricaduta dopo trattamento chemioterapico di prima linea possono ottenere una remissione a lungo termine nel 30-40% dei casi. Il principale obiettivo nei pazienti in stadio iniziale di malattia e nei casi a buona prognosi si è modificato nel corso degli ultimi anni ed ha acquisito sempre maggior importanza la riduzione delle morbidità legate al trattamento senza compromettere la eccellente probabilità di sopravvivenza a lungo termine. Nei pazienti a cattiva prognosi, è stata evidenziata una correlazione diretta tra l'esperienza dell'Istituzione dove viene effettuato il trattamento e i risultati a lungo termine di questi pazienti, in particolare nei casi in cui sono necessari trattamenti più complessi o sofisticati. E' di fondamentale importanza avere linee guida aggiornate per la diagnosi e il trattamento di questi pazienti. Il Gruppo italiano per i tumori germinali (acronimo IGG = Italian Germ cell cancer Group) ha sviluppato le seguenti raccomandazioni cliniche, che identificano gli standard correnti nella diagnosi e nel trattamento dei tumori germinali nei giovani adulti.

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 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 recenti³⁻⁷. 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. Tutti i partecipanti dell'IGG elencati nell'appendice hanno condiviso ed accettato il lavoro finale.

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

INCIDENZA E FATTORI DI RISCHIO

I GCT rappresentano circa 1-1,5% di tutte le neoplasie dell'uomo, e rappresentano la neoplasia maligna più frequente nei maschi di età compresa tra i 15 e 40 anni⁸. 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 anni⁹. 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^{8,9}. Nel 40% dei casi si tratta di seminoma puro, mentre circa il 60% sono tumori non-seminomatosi o tumori misti⁵.

Fattori di rischio ben definiti sono rappresentati dalla presenza di un tumore nel testicolo controlaterale o di neoplasia testicolare intraepiteliale (TIN), una storia di criptorchidismo o di testicolo ritenuto, un testicolo ipotrofico, la sindrome di Klinefelter. La presenza di infertilità o di riduzione della fertilità può avere un ruolo importante nello sviluppo di queste neoplasie ed è comunque argomento di studio. Una storia familiare di tumore testicolare tra i parenti di primo grado è stata riportata in alcuni casi⁹.

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-orchide¹⁰. 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 (·HCG) dovrebbero ridursi entro 5-7 giorni e 1-2 giorni dopo la chirurgia, rispettivamente¹¹. 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 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^{3,12}. 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 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 fino all'arteria iliaca comune. Non esiste una definizione di normalità per le dimensioni di un linfonodo. La probabilità di interessamento del linfonodo aumenta con l'aumentare del diametro trasverso del linfonodo stesso. Accettando come dimensioni massime un diametro di 3 cm nelle aree di drenaggio, i falsi negativi sono pari al 9,8% ed i falsi positivi sono 46,7%¹⁴. 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.

L'analisi dello sperma dovrebbe essere sempre raccomandata in questi pazienti. La criopreservazione del seme può essere discussa con i pazienti prima dell'orchietomia, e potrebbe essere eseguita dopo l'intervento in tutti quei pazienti desiderosi di paternità, in cui vi sia un significativo rischio di infertilità, prima di eseguire qualunque tipo di trattamento adiuvante (chemio e/o radioterapia)¹⁵.

STADIAZIONE CLINICA

La classificazione TNM viene usata per definire lo stadio clinico di questi pazienti affetti da GCT¹⁶. *Stadio I*. Comprende tutti quei pazienti con tumore a cellule germinali senza evidenza clinica, radiologica o biomorale 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 β HCG) dopo intervento radicale di orchietomia (nel seminoma puro deve essere valutata solo la β HCG).

Stadio IIA. Raggruppa tutti quei pazienti in cui vi sia evidenza radiologica di linfonodi retroperitoneali e/o pelvici con diametro trasverso massimo inferiore a 2 cm.

Stadio IIB. Include tutti quei pazienti in cui vi sia evidenza radiologica di linfonodi retroperitoneali e/o pelvici con diametro trasverso massimo compreso tra 2 e 5 cm.

Stadio IIC. È definito dalla presenza di sole metastasi linfonodali retroperitoneali e/o pelviche con diametro trasverso massimo superiore a 5 cm.

Nei pazienti con malattia metastatica nella pratica clinica viene usata la classificazione dell'IGCCCG. Questa classificazione si basa su: istologia, marcatori tumorali, sede primitiva e secondaria/e includendo anche i GCT primitivi extragonadici¹⁷. Questa classificazione ci permette anche una valutazione prognostica e comprende tutti gli stadi II e III della classificazione TNM (tabella 1, vedi **Malattia avanzata**).

NEOPLASIA TESTICOLARE INTRAEPITELIALE (TIN)

Il TIN è definito come una lesione maligna delle cellule germinali testicolari pre-invasiva ed è sinonimo di neoplasia a cellule germinali intratubulare e di carcinoma *in situ*, anche se questo ultimo appellativo non è formalmente corretto in quanto la lesione non riassume le caratteristiche di una lesione epiteliale. Il TIN è considerato il comune precursore di pressoché tutti i tipi di tumori germinali testicolari^{18,19}, ma la relazione fra TIN e lo sviluppo di un tumore testicolare è dibattuta. Il TIN è abitualmente diagnosticato all'esame istologico di biopsia testicolare e la diagnosi può essere supportata dall'immunoistochimica: la fosfatasi alcalina placentare è considerato un buon marcatore²⁰.

Non abbiamo informazioni sulla prevalenza dei TIN nella popolazione generale dei giovani adulti maschi, ma è stata valutata essere leggermente inferiore all'1% in Danimarca (lo stesso rischio nel corso della vita di sviluppare un tumore del testicolo nel maschio danese)²¹. Il TIN è riscontrato nello 0.5-1% dei maschi fertili²², nel 2-4% dei testicoli criptorchidi²³, 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 extragonadico²⁴.

Quasi tutte le pubblicazioni sul TIN testicolare provengono dai paesi nord europei (soprattutto scandinavi), dove l'incidenza del cancro al testicolo è maggiore più che in ogni altra parte del mondo. È ipotizzabile che anche l'incidenza e il comportamento biologico dei TIN sia diverso nelle diverse popolazioni. In accordo con questo punto, una minor incidenza di tumore controlaterale è segnalata nelle popolazioni del sud Europa: Taberner et al²⁵ descrivono una incidenza di neoplasia invasiva controlaterale di circa 1%, e un recente studio prospettico segnala la non evoluzione a tumore invasivo testicolare in 6 criptorchidi con test positivo alla immunocolorazione con fosfatasi alcalina placentare su una valutazione immunocitochimica dopo 12 anni di follow up²⁶. La biopsia controlaterale è stata proposta contestualmente all'orchifuniculectomia per valutare la presenza del TIN. La bassa incidenza del TIN nella popolazione del sud Europa e le morbilità della biopsia chirurgica (edema, ematoma, infezione) non è a favore di questa procedura in questi paesi (Italia compresa). Gli scandinavi riferiscono di una probabilità di sviluppare tumore testicolare invasivo nel 70% a 7 anni nei pazienti con TIN e suggeriscono la biopsia controlaterale in pazienti ben informati e motivati che sono ad alto rischio di sviluppare TIN controlaterale²⁷. Quando il TIN 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 terapia radiante. Quando il TIN 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 TIN, ma entrambe compromettono la fertilità, mentre la sorveglianza è una buona opzione nei pazienti che hanno un proposito di procreazione e una buona spermatogenesi residua o almeno sufficiente per una inseminazione assistita. In questi casi un programma di controlli ogni 3 mesi con ecografia scrotale sembra essere ragionevole. Nel caso del persistere del TIN, i pazienti dovrebbero essere trattati come descritto precedentemente.

SEMINOMA STADIO I

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

Sorveglianza

Nel 15-20% dei pazienti con seminoma stadio I sono presenti delle metastasi subcliniche, generalmente localizzate a livello retroperitoneale. Una politica di sola osservazione (*wait and see*) ci permette di evitare un sovra-trattamento nell'80% dei casi, tuttavia è necessario un follow-up molto lungo, stressante e costoso. Una metanalisi retrospettiva su pazienti sottoposti a sola sorveglianza, ha permesso di identificare le dimensioni del tumore (> 4 cm) e l'invasione della rete testis come fattori di rischio per la comparsa di recidive. Il rischio di ripresa di malattia è 3-4 volte maggiore quando sono presenti entrambi i fattori. Ciononostante anche pazienti con nessun fattore di rischio (quindi a basso rischio di ripresa) hanno un tasso di recidiva a 5 anni del 6-12%^{28,29}.

Radioterapia

La radioterapia adiuvante sulle stazioni linfonodali para-aortiche ed iliache omolaterali (campo a emi-ipsilon rovesciato o dog-leg, acronimo: DL) è stata la terapia standard negli ultimi 60 anni. Con questa tecnica il rischio di ripresa di malattia è dell'1-3%²⁸, e il tasso di sopravvivenza globale è del 99-100%. Questo trattamento storico ed efficace è tuttavia associato ad una tossicità gonadica e al rischio di sviluppare neoplasie secondarie non germinali³⁰. Huddart³¹ e Zagars³² hanno riportato un aumentato rischio di malattie cardiovascolari associato alla radioterapia infradiaframmatica, ma in uno studio molto più recente, in cui è stato valutato un numero molto più elevato di pazienti e con un follow-up molto più lungo, questo rischio è stato evidenziato solo in quei pazienti sottoposti ad irradiazione del mediastino³³.

Sulla scorta di un grande studio randomizzato del Medical Research Council (MRC), Fossa e altri autori³⁴ raccomandano la radioterapia sulle sole stazioni linfonodali para-aortiche (PA) come trattamento standard nei pazienti con seminoma del testicolo in stadio I, con tumore T1-T2 e un normale drenaggio linfatico (quest'ultimo potrebbe essere alterato in presenza di pregresso intervento chirurgico per ernia inguinale, per orchidopessi o qualunque chirurgia sullo scroto). La radioterapia limitata ai soli linfonodi para-aortici è associata ad una minore tossicità ematologica, gastrointestinale e gonadica, ma con un rischio maggiore di ripresa pelvica della malattia: ciononostante la DFS a 3 anni è del 96% nel braccio con irradiazione delle sole stazioni linfonodali para-aortiche contro un 96,6% nel braccio con irradiazione delle stazioni linfonodali para-aortiche e iliache omolaterali dopo il trattamento della recidiva pelvica.

In base a questo il follow-up di questi pazienti deve essere modificato³⁵. Uno studio multicentrico randomizzato del MRC/EORTC ha confrontato due schemi di radioterapia: 20 Gy versus 30 Gy (in entrambi i bracci erano inclusi sia PA sia DL), senza evidenza di differenze significative per quanto riguarda la percentuale di recidiva³⁶: 10 e 11 recidive su 625 pazienti trattati, con solo una morte per malattia. Inoltre negli ultimi 20 anni le tecniche di radioterapia sono notevolmente evolute, la dose totale e i volumi di irradiazione sono stati ridotti per cui ci si aspetta una netta riduzione della tossicità tardiva nel futuro.

Chemioterapia

Uno studio randomizzato dal MRC/EORTC ha confrontato la radioterapia con un unico ciclo di chemioterapia con carboplatino AUC7. La sopravvivenza globale a 3 anni è stata del 94,8% nel braccio con chemioterapia vs 95,9% nel braccio con radioterapia ad un follow-up mediano di 4 anni³⁷. Il tempo complessivo di trattamento è stato ridotto, con una tossicità acuta soggettiva minore e un'inaspettata riduzione dell'incidenza di tumori a cellule germinali nel testicolo controlaterale. Tuttavia è ancora presto, sulla base di questi dati, per poter dare delle raccomandazioni certe da seguire nella pratica clinica.

Aparicio²⁹ ha recentemente proposto un modello basato sulla presenza di alcuni fattori di rischio: due cicli con carboplatino AUC7 nei pazienti ad alto rischio (dimensioni del tumore > 4 cm e/o invasione della rete testis) o sorveglianza in assenza di fattori prognostici negativi. Con un follow-up mediano di 36 mesi, il tasso di recidiva totale era del 3% e 6% rispettivamente nei pazienti trattati e sottoposti a sorveglianza. Il tasso stimato di sopravvivenza a 5 anni è del 100%. Tuttavia, gli autori hanno riportato un 9% di recidive tra quei pazienti con invasione della rete testis ed un 6% tra quelli invece con entrambi i fattori di rischio.

Tradizionalmente, la radioterapia (RT su PA 20 Gy/10 fr) rappresenta il trattamento di scelta. Il volume da irradiare deve essere esteso ai linfonodi iliaci omolaterali (DL) in tutti quei pazienti con tumore del testicolo destro e in quelli in cui è possibile vi sia un'alterazione del drenaggio linfatico. La sorveglianza e la chemioterapia sono scelte alternative nei pazienti che non possono essere sottoposti alla radioterapia (ad esempio per pregressa radioterapia, rene a ferro di cavallo, malattia infiammatoria cronica intestinale).

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

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

E' inoltre importante che l'anatomopatologo dia informazioni riguardanti le dimensioni del tumore (> 4cm) e/o sulla presenza di invasione della rete testis. Questa informazione permette infatti di eseguire un trattamento specifico sulla base della presenza di fattori di rischio per i pazienti affetti da seminoma in stadio I. Per di più il significato prognostico dell'invasione vascolare nel seminoma puro non è ancora stato definito.

Nella scelta terapeutica, i vantaggi e svantaggi dei tre approcci terapeutici (sorveglianza, radioterapia e chemioterapia) devono essere discussi con ogni paziente, considerando l'accessibilità al centro per il trattamento, la possibilità di avere un'adeguata strategia di follow-up senza peraltro dimenticare gli aspetti psicologici correlati (figura 1).

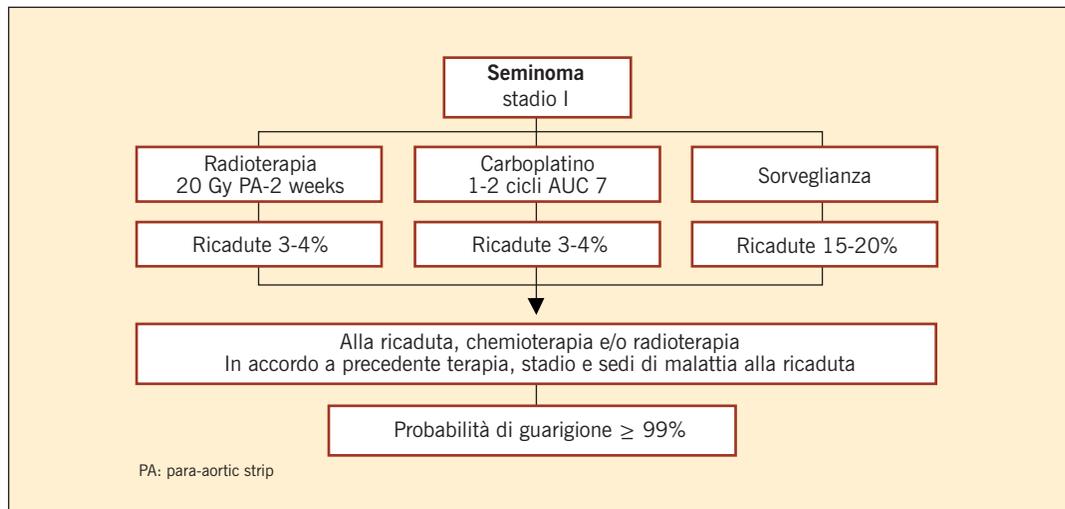


Figura 1. Seminoma stadio clinico I

SEMINOMA STADIO IIA/B

Stadio IIA

Il trattamento standard del seminoma in stadio IIA è la radioterapia: 30 Gy sulle stazioni linfonodali para-aortiche ed iliache omolaterali (DL). Questa tecnica porta ad una sopravvivenza libera da malattia a 6 anni pari al 95%, mentre la sopravvivenza globale è vicino al 100%³⁸.

Stadio IIB

La radioterapia (30 Gy campo DL con boost fino a 36-38 Gy) in questo stadio determina un tasso libero da malattia a 6 anni del 89%³⁹. 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 radioterapia⁴⁰. 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 studi di conferma in studi clinici prospettici⁴¹. Nella figura 2 si può vedere un diagramma di flusso che riassume le opzioni terapeutiche nei pazienti con seminoma in stadio IIA/B.

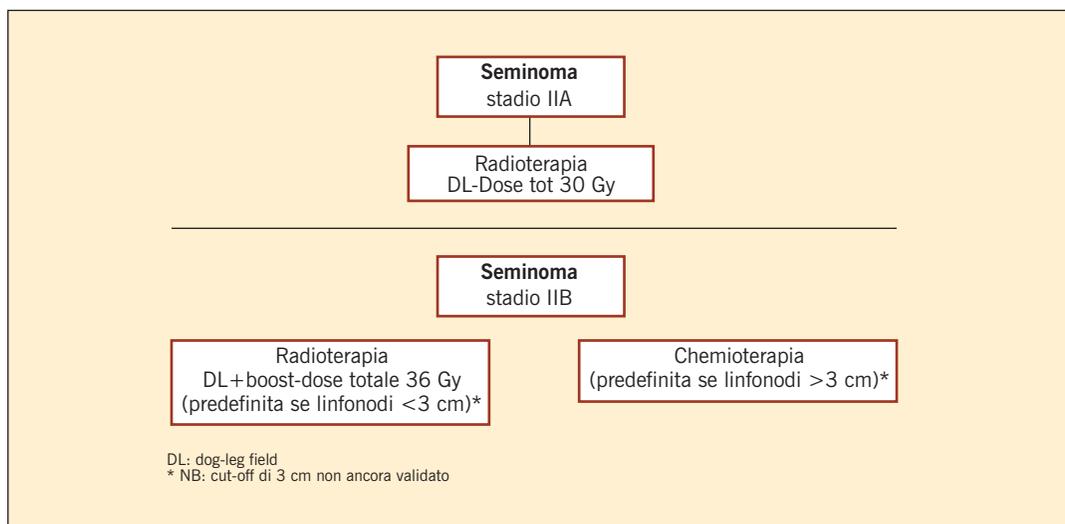


Figura 2. Seminoma stadio clinico IIA e IIB

NON-SEMINOMA STADIO I

La prognosi dei pazienti con non-seminoma stadio I è eccellente, con una sopravvivenza globale di circa il 99%. In questi casi, la tollerabilità e gli effetti collaterali delle terapie e non i risultati clinici sono il principale argomento di interesse. L'identificazione di fattori prognostici ha permesso di sviluppare trattamenti selettivi in accordo con le classi di rischio: la chirurgia e la chemioterapia sono prese in considerazione nei pazienti ad alto rischio di sviluppare metastasi, mentre la sorveglianza è la principale scelta nei pazienti a basso rischio. Fino al 30% dei pazienti in stadio clinico I hanno metastasi sub-cliniche. Circa i due terzi di queste sono nel retroperitoneo. Nelle serie di pazienti trattati sia con chirurgia sia con terapia medica sono stati identificati fattori di rischio per le metastasi occulte. Il principale fattore predittivo di ricaduta nel non-seminoma stadio clinico I è la presenza di invasione vascolare (sia linfatica che venosa) di cellule tumorali nel tumore primitivo o nelle adiacenze. Altri fattori identificati sono: la percentuale o il volume di carcinoma embrionario nel tumore primitivo, l'elevata espressione di Kki-67 misurata con MIB-1 e, con minor evidenza, la presenza di tumore del sacco vitellino^{4,42}.

I referti patologici dovrebbero indicare la presenza della invasione vascolare, la percentuale dei vari tipi istologici e l'estensione della malattia. Queste informazioni possono permettere un trattamento adattato sul rischio, che è il trattamento di prima scelta per questa categoria di pazienti. La stratificazione più semplice del rischio si basa sulla invasione vascolare (figura 3)

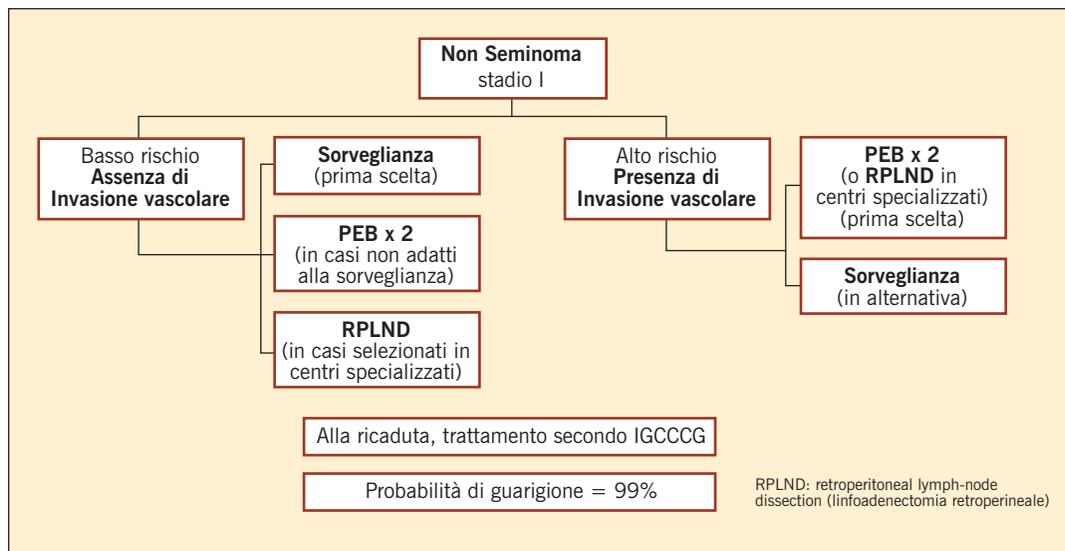


Figura 3. Non-seminoma stadio clinico I

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

La sorveglianza può essere adottata come prima scelta. Con questo approccio, il 78-86% dei pazienti non necessita di ulteriore trattamento dopo l'orchietomia⁴³. Se un paziente in sorveglianza ricade, la chemioterapia ha un tasso di cura che tende al 100%. In circostanze non compatibili con la sorveglianza, sono suggeriti 2 cicli di chemioterapia PEB, mentre la linfadenectomia retroperitoneale (RPLND) è una alternativa di scelta in centri con elevata esperienza (figura 3). La percentuale di metastasi attesa è del 20%. Questo implica che il 78-86% dei pazienti in stadio clinico I a basso rischio può subire un trattamento non necessario. Nel caso della chirurgia, le metastasi attese sono meno del 15%, e un ulteriore 5% può ricadere fuori dall'addome durante il follow up^{4,43-46}. Pertanto i principali vantaggi della chirurgia sono, se gli effetti collaterali sono limitati, la stadiazione patologica del retroperitoneo e un follow up più semplificato, poiché le sedi più frequenti di ricaduta sono il parenchima polmonare e i linfonodi sovraclavari con una frequente elevazione dei marcatori tumorali.

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

La chemioterapia adiuvante con 2 cicli di trattamento standard basata sul cisplatino o la RPLND sono le possibili strategie considerate, mentre la sorveglianza rappresenta solo una alternativa (figura3) Nel caso della chemioterapia, è atteso un 2-3% di ricadute. Il salvataggio dei pazienti ricaduti è difficile^{47,48}. Nel caso della chirurgia, le metastasi linfonodali sono attese nel 35% dei casi e un ulteriore 15% può ricadere fuori dall'addome al follow-up^{4,43-46}. Il trattamento delle metastasi linfonodali accertate con la chirurgia è discusso in seguito.

L'80% delle ricadute avviene nei primi 12 mesi di follow-up, il 12% durante il secondo anno e un 6% durante il 3 anno, scendendo al 1% durante il 4 e 5 anno, occasionalmente anche più tarde⁴⁹. Circa il 35% dei pazienti ricaduti ha valori dei marcatori tumorali nella norma.

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

Tossicità del trattamento per lo stadio clinico I

Sorveglianza. I pazienti devono essere sottoposti ad un follow-up stretto e questo potrebbe indurre problemi psicologici in alcuni di loro, con il rischio che non siano seguite scrupolosamente le visite di controllo. Alla ricaduta, i pazienti devono sottoporsi necessariamente a più terapie, eventualmente a più chirurgie, di quanto avrebbero richiesto se fossero stati sottoposti a trattamento immediato dopo orchietomia. Tuttavia questa scelta evita un trattamento non necessario ai pazienti non portatori di metastasi^{44,45,49}. I pazienti che dovranno essere sottoposti a chirurgia retroperitoneale post-chemioterapia correranno un rischio maggiore di perdere l'eiaculazione di quelli trattati con RPLND primaria. Questo può comportare che la percentuale di pazienti che perderanno l'eiaculazione potrebbe essere maggiore nelle serie di pazienti sottoposti a sorveglianza rispetto alla chirurgia⁵⁰. Gli effetti a lungo termine della chemioterapia sono discussi successivamente.

RPLND. La percentuale di morbilità a seguito di chirurgia del retroperitoneo è bassa, ma non assente. La mortalità è occasionale e comunque molto inferiore alla chirurgia generale addominale. La necessità di re-interventi per qualsiasi causa di complicanza acuta chirurgica è inferiore al 1% in centri specializzati con elevata esperienza. La perdita dell'eiaculazione anterograda in corso di chirurgia nerve sparing avviene nel 1-2%. La necessità di un follow-up rimane, ma i programmi sono più semplici, anche se i pazienti con ripresa di malattia necessiteranno di più cicli di chemioterapia rispetto ad un setting adiuvante (3 invece di 2). Tuttavia la chemioterapia non necessaria è evitata nella maggior parte dei casi.

Chemioterapia adiuvante. Circa il 50% dei pazienti ad alto rischio riceve una terapia non necessaria. Sebbene solitamente ben tollerata, una tossicità severa è stata riportata già dopo 1 o 2 cicli di chemioterapia⁴⁸. La tossicità a lungo termine, che include l'incidenza di malattie cardiovascolari, di sindromi metaboliche, di sindromi da deficit gonadico e di seconde neoplasie, è attualmente materia di interesse⁵². La percentuale di ricaduta dopo chemioterapia adiuvante è molto bassa. Le ricadute includono le malattie chemo-resistenti e sono difficili da recuperare. Le ricadute tardive di teratoma, che tende a crescere di volume, richiedono comunque una chirurgia radicale e un follow-up lungo.

NON-SEMINOMA STADIO CLINICO I CON MARKER POSITIVI

Questi pazienti hanno malattia metastatica, spesso disseminata e sono trattati con chemioterapia a pieno dosaggio in accordo con la propria categoria di rischio⁵³. La RPLND rappresenta una seconda possibilità per quei pazienti che non desiderano ricevere chemioterapia. L'esplorazione chirurgica del retroperitoneo garantisce una più accurata stadiazione, in quanto con la RPLND è stato riscontrato che più dell'85% di questi pazienti avevano metastasi retroperitoneali⁵⁴. I pazienti con malattia esclusivamente retroperitoneale e conseguente normale dimezzamento dei marcatori tumorali potrebbero evitare la chemioterapia (entrando in sorveglianza) o ricevere chemioterapia adiuvante con soli due cicli.

NON-SEMINOMA STADIO CLINICO IIA/B

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

Non seminoma stadio IIA con marcatori negativi

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

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

RPLND. Dal 10 a più del 40 % di questi pazienti vi è riscontro di linfonodi negativi alla chirurgia^{4,55}. Questo gruppo può così evitare ulteriori inutili terapie mantenendo il rischio di ricaduta dei pazienti allo stadio I patologico a circa il 10%. Di seguito viene discussa la condotta nel caso di metastasi retroperitoneali accertate chirurgicamente. La RPLND laparoscopica è una procedura

prevalentemente riconosciuta per la stadiazione e qualora si verificasse la presenza di linfonodi positivi, è in genere suggerita la somministrazione di due cicli di chemioterapia adiuvante⁵⁵. *Rivalutazione a breve termine.* Poiché può non essere possibile individuare il paziente realmente metastatico, è stato raccomandato un periodo di 6 settimane di attesa prima di ripetere la stadiazione con TC e dosaggio dei marcatori. In caso di incremento volumetrico dei linfonodi o positivizzazione dei marcatori viene intrapresa una terapia sistemica, mentre in caso di decremento o stazionarietà con marcatori normali i pazienti possono essere assimilati a quelli della categoria del I stadio clinico⁴.

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 menzionate⁵⁶.

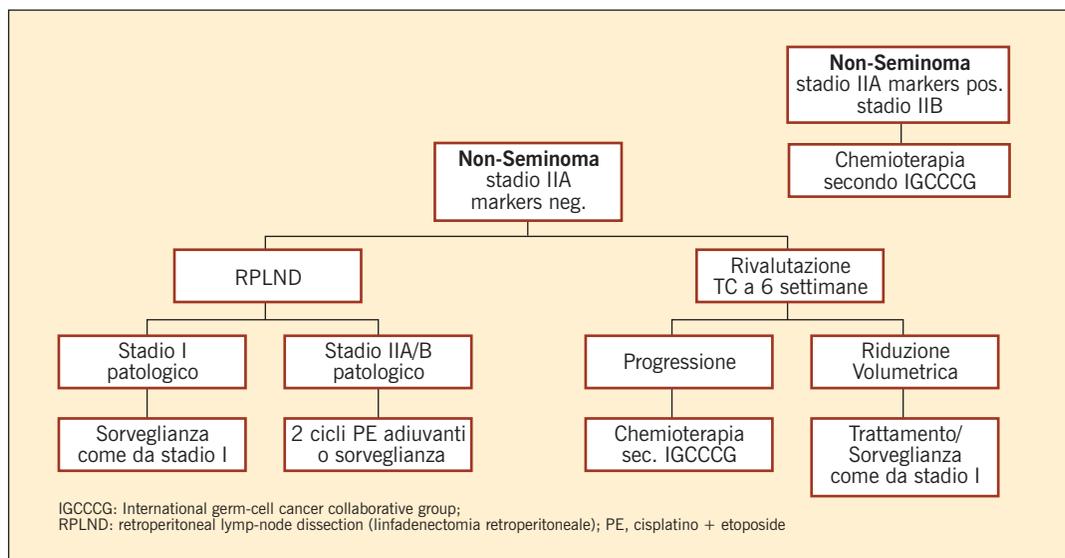


Figura 4. Non-seminoma stadio clinico IIA/B

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^{4,43}.

Questi pazienti dopo orchietomia sono candidati a 3 o 4 cicli di PEB a seconda della classificazione IGCCCG¹⁷. A 3-4 settimane dal termine della chemioterapia viene eseguita una ri-stadiazione completa. Dovrebbe venire eseguita la determinazione dei valori dei marcatori AFP, beta HCG e LDH insieme a TC torace e addome. Le immagini TC devono essere visionate e discusse insieme da radiologi e clinici (oncologi medici e chirurghi) e paragonate alle immagini antecedenti il trattamento al fine di stabilire con correttezza quale sia stata la risposta al trattamento. I marcatori tumorali dovrebbero normalizzarsi dopo la chemioterapia. In quei rari pazienti con valori elevati di marcatori viene somministrata chemioterapia di salvataggio, mentre i pazienti con marcatori con valori borderline vengono tenuti sotto sorveglianza. Una remissione clinica completa è considerata nei casi di non evidenza di malattia misurabile e marcatori negativi. In questo caso il paziente è candidato alla sola osservazione. In caso di massa residua e marcatori normalizzati è obbligatoria l'asportazione chirurgica con RPLND.

Nonseminoma stadio II patologico

Dopo la chirurgia del retroperitoneo ci si aspetta una negativizzazione dei marcatori tumorali. Negli stadi I marcatori positivi, dopo la RPLND, i marcatori sono attesi normalizzati secondo i tempi di dimezzamento. Se questo non avviene, è segno di persistenza malattia metastasica 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.

Nei casi con piccole metastasi linfonodali (stadio patologico IIA/B) sono possibili due opzioni: *Sola osservazione*. Circa il 70% di questi pazienti sono curati con la sola chirurgia. I pazienti che ricadono sono trattati con la chemioterapia sistemica. Questa strategia è possibile in pazienti adeguatamente informati e che accettano un piano di follow-up stretto per monitorare il rischio di ricaduta. Scegliendo questa strategia si può risparmiare ai pazienti un trattamento non necessario e potenzialmente tossico^{4,17,43,58}.

Chemioterapia adiuvante. Due cicli di chemioterapia standard a base di cisplatino-etoposide rappresentano il trattamento di scelta. I pazienti, poco idonei ad un programma di follow up, sono candidati al trattamento adiuvante. Questa strategia evita i controlli serrati e la necessità di più chemioterapia per il 30% dei pazienti per i quali è attesa la ricaduta (figura 4)^{4,17,43,57,59,60}.

MALATTIA AVANZATA

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 (vedi Tabella 1), e suddivisi in tre categorie IGCCCG a prognosi 'buona', 'intermedia' o 'sfavorevole'¹⁷.

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^{61,62}. 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).

Anche il trattamento di prima linea di scelta dei nonseminomi metastatici è tre o quattro cicli di PEB a seconda della classificazione IGCCCG (Tabella 1). Per i pazienti con una "buona prognosi" in base alla classificazione IGCCCG, il trattamento standard consiste in tre cicli di PEB o, nei casi in cui la bleomicina è controindicata, quattro cicli di PE. Per i pazienti con prognosi "intermedia" o "sfavorevole", il trattamento standard consiste in quattro cicli di PEB. Quattro cicli di PEI (cisplatino, etoposide, ifosfamide) presentano la medesima efficacia ma sono più tossici e sono seguiti da sterilità definitiva; questi possono comunque essere presi in considerazione quando la bleomicina è controindicata in pazienti a prognosi intermedia o sfavorevole sterili o in coloro che hanno effettuato la criopreservazione del seme. Quando si somministrano 4 PEB, le ultime due dosi di bleomicina solitamente vengono omesse (si arriva fino a 10 dosi totali di bleomicina) in caso di presenza di masse polmonari che richiedono chirurgia, allo scopo di ridurre il rischio di complicazioni post-chirurgiche respiratorie. Il 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^{63,64}. Il numero di cicli di chemioterapia viene sempre stabilito prima dell'inizio della stessa in base alla classificazione prognostica, e non durante il trattamento (esclusi aggiustamenti di dose per tossicità). In ogni caso, più di 4 cicli di PEB non sono mai giustificati. Non esistono raccomandazioni generali per eventuali modificazioni del trattamento in casi con condizioni generali scadute (Performance status Karnofsky <50%), o con estesa infiltrazione del fegato e/o dei polmoni. 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 dose⁶⁵.

TABELLA 1. CLASSIFICAZIONE PROGNOSTICA INTERNAZIONALE DELLE NEOPLASIE GERMINALI DEL TESTICOLO METASTATICHE (IGCCCG 1997)

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 intermedei 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 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 β -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. * Negli anni '90 la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti a cattiva prognosi è probabilmente cresciuta a 60-65%.²
 AFP: Alfafetoproteina, β -HCG: Beta-corgiogonadotropina umana, LH: Lattico-deidrogenasi

Malattia residua

Nei pazienti con seminoma avanzato, la PET rappresenta un valido strumento per individuare cellule tumorali vitali in una massa residua^{66,67}. Comunque, nonostante una PET negativa indichi una bassa probabilità di malattia attiva persistente dopo chemioterapia, una PET positiva non vuol dire necessariamente che vi sia una equivalente elevata probabilità di persistenza di seminoma⁶⁸. La Figura 4 mostra una flow-chart del trattamento per seminoma avanzato che considera anche l'eventuale impiego della PET, se disponibile. Comunque, una PET positiva potrebbe avere dei limiti e la gestione di questi pazienti non si dovrebbe basare solo su tale risultato. Nei casi di GCT non-seminomatoso con massa residua e marcatori normalizzati, è necessaria la resezione chirurgica^{69,70}. La FDG- PET non è un esame attendibile in questi casi. Dopo la resezione di necrosi e teratoma, non sono necessari ulteriori trattamenti. Nei casi di resezione completa di carcinoma attivo, 2 cicli di chemioterapia adiuvante a base di cisplatino possono essere considerati nel sottogruppo a cattiva prognosi come descritto da Fizazi et al^{71,72} in uno studio che è stato recentemente validato. Una attenta valutazione cardiologica ed anesteziologica è necessaria nei pazienti che richiedono una chirurgia del torace. In questi casi la percentuale di ossigeno durante l'anestesia non dovrebbe superare il 25%.

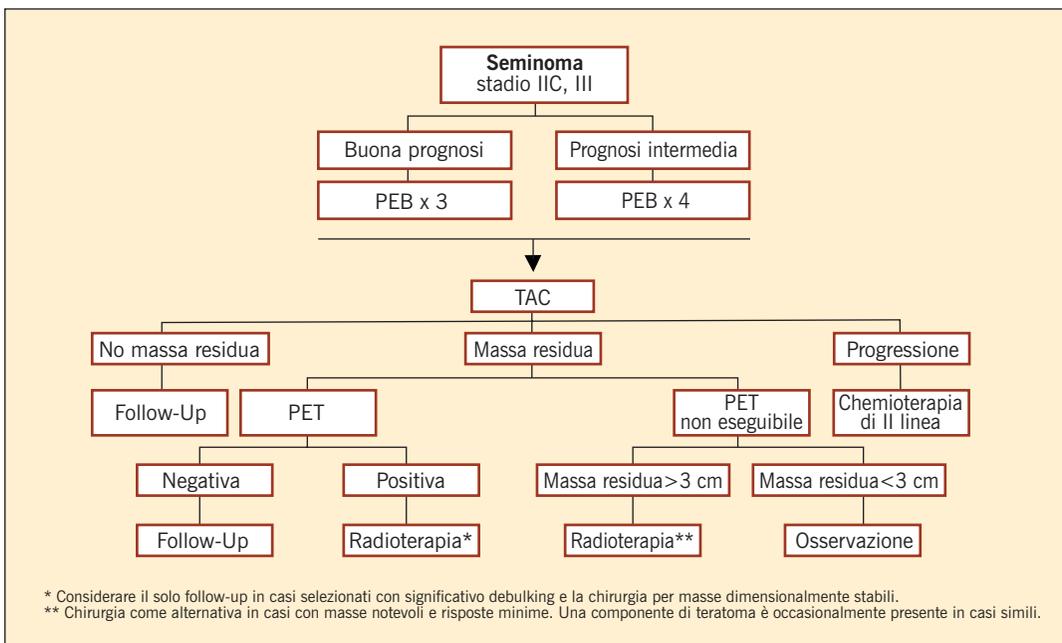


Figura 5. Seminoma stadio clinico IIC/III

MALATTIA RICADUTA/REFRATTARIA

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 linea⁷³.

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 linea⁴⁸, e il 20-50% dei pazienti con nonseminoma, a seconda della presenza o meno di determinati fattori di rischio⁷³. Fattori di rischio favorevoli sono considerati: una remissione completa alla chemioterapia di prima linea, ridotto volume tumorale e/o bassi livelli dei marker tumorali, primitivo del testicolo e assenza di siti metastatici viscerali non-polmonari, mentre fattori sfavorevoli sono una risposta incompleta, elevato volume tumorale e/o elevati livelli di marker tumorali, primitivo mediastinico, presenza di siti metastatici viscerali non-polmonari e ricadute tardive^{6,74,75}. Non esiste attualmente un consenso circa la stratificazione del rischio per i pazienti ricaduti o refrattari alla chemioterapia di prima linea. Questo ha contribuito alla eterogeneità dei risultati delle diverse esperienze. Tra le più importanti classificazioni disponibili per questi pazienti, quella di Fossa e colleghi individua indicatori predittivi di risposta alla chemioterapia di salvataggio con sopravvivenza libera da progressione < 2 anni, mancata remissione completa alla chemioterapia di prima linea e marcatori elevati alla ricaduta (AFP >100 ng/mL or HCG >100 IU). Pazienti con tutti e tre questi fattori formano un gruppo a prognosi particolarmente sfavorevole, con nessuno dei pazienti sopravvissuto a 3 anni dalla ricaduta⁷⁶. Un progetto internazionale stabilirà un database di pazienti con GCT ricaduti dopo chemioterapia di prima linea basata sul cisplatino per consentire l'identificazione di fattori prognostici per i trattamenti di salvataggio nei pazienti alla prima ricaduta. Tale database dovrebbe includere tanti casi quanti disponibili dai maggiori centri specializzati negli Stati Uniti e in Europa allo scopo di definire uno score prognostico internazionale validato per i fattori prognostici per il trattamento di salvataggio dei GCT alla prima ricaduta.

I regimi standard per la malattia ricaduta sono: quattro cicli di PEI/VIP (cisplatino, etoposide,

ifosfamide), quattro cicli di VeIP (vinblastina, ifosfamide, cisplatino), o quattro cicli di TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatino). La chemioterapia ad alte dosi (HDCT) è stata largamente investigata nei GCT^{77,78}. Dopo la prima ricaduta, i risultati della HDCT rimangono controversi, cosicché la HDCT non è raccomandata al di fuori di studi clinici in seconda linea⁷⁹⁻⁸¹

In terza o successive linee di trattamento e in pazienti con GCT cisplatino-refrattario non è possibile fornire una raccomandazione di grado elevato... Due cicli di alte dosi di carboplatino ed etoposide (tandem HDCT) rappresentano una possibile opzione, capace di indurre remissioni a lungo termine ottenute nel 45% di questi pazienti, escludendo pazienti con nonseminoma primitivo del mediastino e pazienti con malattia in progressione durante l'ultimo trattamento basato sul cisplatino (refrattarietà assoluta al cisplatino)^{80,82}, mentre una singola corsa di HDCT dopo 3-4 cicli di un regime a dosi convenzionali non ha mostrato attività significativa in questi pazienti^{83,84}. Nei tumori primitivi extragonadici, la HDCT ha mostrato efficacia nei tumori primitivi del retroperitoneo ma non nei nonseminomi primitivi del mediastino^{85,86}.

Nei pazienti non candidabili ad un trattamento intensificato è possibile ricorrere a schemi di trattamento con la combinazione di 2-3 farmaci che includono farmaci nuovi quali la gemcitabina, i taxani e l'oxaliplatino, ma possono prevedere anche il reimpiego del cisplatino⁸⁷. La prognosi dei pazienti con GCT con refrattarietà assoluta al cisplatino è particolarmente severa e i regimi chemioterapici basati sul cisplatino inducono remissioni complete e durature in meno del 5% dei casi. In questi pazienti, gli studi clinici hanno testato i nuovi agenti chemioterapici precedentemente citati⁸⁸. Per pazienti con buon performance status e adeguata riserva midollare, regimi di combinazione con due o tre di questi farmaci (esempio gemcitabina e oxaliplatino) dovrebbero essere suggeriti poiché almeno una piccola parte di questi pazienti (5-15%) può ottenere ancora remissioni durature^{88,91}. 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. In caso di progressione dei marcatori dopo trattamento di salvataggio e mancanza di ulteriori valide opzioni chemioterapiche, la resezione chirurgica delle masse tumorali dovrebbe essere considerata se una resezione completa di tutte le lesioni è considerata fattibile (si può ottenere fino a circa il 25% di sopravvivenze a lungo termine)⁹².

FOLLOW-UP

Non sono disponibili linee guida circa l'ottimale strategia di follow-up per pazienti con GCT. La durata e intensità dei programmi di follow-up dovrebbe dipendere da istologia del tumore primitivo, gruppo prognostico e siti di malattia, terapie somministrate e rischio di ricaduta/progressione⁹³. A seconda di tali fattori, i clinici dovrebbe considerare i seguenti aspetti:

- le ricadute da seminoma sono meno frequenti di quelle da non-seminoma, ma tendono a rendersi evidenti in un periodo più lungo di follow-up dal termine del trattamento;
- in caso di malattia avanzata a prognosi intermedia o sfavorevole, è ragionevole considerare una sorveglianza intensiva allo scopo di individuare per tempo eventuali ricadute;
- 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 superati i cinque anni di follow-up³;
- dopo linfadenectomia retroperitoneale, le ricadute addominali e tardive sono rare e il torace rappresenta la principale sede di ricaduta; se la linfadenectomia retroperitoneale viene effettuata senza ulteriori trattamenti, quasi tutte le ricadute avvengono nei primi due anni, mentre le ricadute tardive avvengono molto raramente;
- la TC del torace ha un valore predittivo superiore alla radiografia del torace
- un tumore testicolare controlaterale è atteso in non oltre 1.5% dei pazienti nel nostro paese, ciononostante tale rischio dovrebbe essere monitorato in tutti i pazienti anche dopo 5 anni di follow-up, specie nei pazienti con testicolo superstito ipoplasico;
- gli effetti collaterali a lungo termine delle terapie hanno ricevuto grande attenzione negli ultimi anni (secondi tumori, malattie cardiovascolari e renali, disturbi uditivi, sindrome metabolica e disfunzioni gonadiche)⁹⁴⁻⁹⁶; il monitoraggio e la prevenzione di queste specifiche

complicanze a lungo termine dovrebbe essere parte della gestione del follow-up di questi pazienti.

Per definire gli standard dei programmi di follow-up per i pazienti con GCT, è fondamentale il ruolo delle istituzioni di riferimento per questi pazienti e dei gruppi cooperativi. IGG ha recentemente stabilito un Working Group per definire un consenso sulla strategia di follow-up di questi pazienti.

ADDENDUM

TUMORI NON GERMINALI

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

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

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

Diagnosi e trattamento

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

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

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

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 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.
- Carmignani L, Colombo R, Gadda F, Galasso G, Lania A, Palou J, Algaba F, Villavicencio H, Colpi GM, Decobelli O, Salvioni R, Pizzocaro G, Rigatti P, Rocco F. Conservative surgical therapy for leydig cell tumor. *J Urol*, 178: 507-511, 2007.
- 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*, 82: 152- 157, 2009.
- Featherstone JM, Fernando HS, Theaker JM, Simmonds PD, Hayes MC, Mead GM. Sex cord stromal testicular tumors: a clinical series-uniformly stage I disease. *J Urol*, 181: 2090-2096, 2009.
- Verma N, Lazarchick J, Gudena V, Turner J, Chaudhary UB. Testicular lymphoma: an update for clinicians. *Am J Med Sci*, 336: 336-341, 2008.

APPENDICE

Elenco dei partecipanti

NOME	RUOLO	SPECIALITÀ	CITTÀ
Ugo De Giorgi	Coordinatore	Oncologia medica	Meldola (FC)
Roberto Salvioni	Writing committee	Urologia	Milano
Nicola Nicolai	Writing committee	Urologia	Milano
Silvia Tana	Writing committee	Radioterapia	Milano
Silvia Palazzi	Writing committee	Radioterapia	Ravenna
Ivan Matteo Tavolini	Writing committee	Urologia	Venezia
Sergio Bracarda	Writing committee	Oncologia Medica	Perugia
Ermanno Emiliani	Writing committee	Radiotherapia	Ravenna
Lucilla Tedeschi	Partecipante	Oncologia Medica	Milano
Giovannella Palmieri	Partecipante	Oncologia Medica	Napoli
Luca Frassinetti	Partecipante	Oncologia Medica	Meldola (FC)
Luigi Da Pozzo	Partecipante	Urologia	Milano
Ugo Pastorino	Partecipante	Chirurgia Toracica	Milano
Maurizio Marangolo	Revisore	Oncologia Medica	Ravenna
Giorgio Pizzocaro	Revisore	Urologia	Milano
Giovanni Rosti	Revisore	Oncologia Medica	Treviso

BIBLIOGRAFIA

- 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.
- 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.
- Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Horwich A, Klepp O, Laguna MP, Pizzocaro G: Guidelines on testicular cancer. *Eur Urol*, 48: 885-894, 2005.
- Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Albers P, Beyer J, Kollmannsberger C, Fossa SD, Skakkebaek NE, de Wit R, Fizazi K, Droz JP, Pizzocaro G, Daugaard G, de Mulder PHM, Horwich A, Oliver T, Huddart R, Rosti G, Paz Ares L, Pont O, Hartmann JT, Aass N, Algaba F, Bamberg M, Bodrogi I, Bokemeyer C, Classen J, Clemm S, Culine S, de Wit M, Derigs HG, Dieckmann KP, Flasshove M, Garcia del Muro X, Gerl A, Germa-Lluch JR, Hartmann M, Heidenreich A, Hoeltl W, Joffe J, Jones W, Kaiser G, Klepp O, Kliesch S, Kisbenedek L, Koehrmann KU, Kuczyk M, Laguna MP, Leiva O, Loy V, Mason MD, Mead GM, Mueller RP, Nicolai N, Oosterhof GON, Pottek T, Rick O, Schmidberger H, Sedlmayer F, Siegert W, Studer U, Tjulandin S, von der Maase H, Walz P, Weinknecht S, Weisbach L, Winter E, Wittekind C: European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol*, 15: 1377-1399, 2004.
- Gori S, Porrozzì S, Roila F, Gatta G, De Giorgi U, Marangolo M: Germ cell tumours of the testis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 53: 141-164, 2005.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Testicular Cancer Version. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/testicular.pdf
- National Cancer Institute - PDQ. Testicular Cancer <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/testicular/healthprofessional/>
- 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.
- Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P: Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol*, 170: 5-11, 2003.

10. Heidenreich A, Weissbach L, Höltl W, Albers P, Kliesch S, Köhrmann KU, Dieckmann KP: Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. *J Urol*, 166: 2161–2165, 2001.
11. Pizzocaro G, Nicolai N, Salvioni R, Piva L, Faustini M, Zanoni F, Milani A: Comparison between clinical and pathological staging in low stage nonseminomatous germ cell testicular tumors. *J Urol*, 148: 76, 1992.
12. May M, Heike C, Nitzke T, Seehafer M, Vogler H, Hoschke B: Diagnostic value of tumour marker regression models in stage I marker-positive testicular cancer. *Urol Int*, 73: 329-336, 2004.
13. Donohue JP, Foster RS: Retroperitoneal lymphadenectomy in staging and treatment. The development of nervesparing techniques. *Urol Clin North Am*, 25: 461, 1998.
14. Leibovitch L, Foster RS, Kopecky KK, Donohue JP: Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell tumor using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. *J Urol*, 154: 1759–1763, 1995.
15. Magelssen H, Haugen TB, von Düring V, Melve KK, Sandstad B, Fossa SD. Twenty years experience with semen cryopreservation in testicular cancer patients: who needs it? *Eur Urol*, 48: 779-785, 2005.
16. American Joint Committee on Cancer (AJCC). *AJCC Cancer Staging Manual 6th Edition*. Springer-Verlag, New York, 2002.
17. International Germ Cell Consensus Classification. A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol*, 15: 594-603, 1997.
18. Rajpert-De Meyts E, Giwercman A, Skakkebaek NE: Carcinoma in Situ of the Testis. A Precursor of Testicular Germ Cell Cancer: Biological and Clinical Aspects. In Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, editors. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Second Edition, Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins. 2000, pp 897-908.
19. Høe-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, Skakkebaek NE: Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *Ann. Oncol*, 16: 863-868, 2005.
20. Giwercman A, Cantell L, Marks A: Placental-like alkaline phosphatase as a marker of carcinoma-in-situ of the testis. Comparison with monoclonal antibodies M2A and 43-9F. *APMIS*, 99: 586-594, 1991.
21. Giwercman A, Müller J, Skakkebaek NE: Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes from 399 men who died suddenly and unexpectedly. *J Urol*, 145: 77-80, 1991.
22. Gouveia Brazao CA, Pierik FH, Oosterhuis JW, Dohle GR, Looijenga LH, Weber RF: Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. *J Urol*, 171: 158-160, 2004.
23. Giwercman A, Bruun E, Frimodt-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.
24. Harland SJ, Cook PA, Fossa SD, Horwich A, Mead GM, Parkinson MC, Roberts JT, Stenning SP: Intratubular germ cell neoplasia of contralateral testis in testicular cancer: defining high risk group. *J Urol*, 160: 1353-1357, 1998.
25. 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.
26. Tavolini IM, Bettella A, Boscolo Berto R, Bassi P, Longo R, Menegazzo M, Garolla A, Foresta C: Immunostaining for placental alkaline phosphatase on fine-needle aspiration specimen to detect noninvasive testicular cancer: a prospective evaluation in cryptorchid men. *BJU Intern*, 97: 950-954, 2006.
27. Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Müller J: Carcinoma in situ of the undescended testis. *Urol Clin North Am*, 9: 377-385, 1982.
28. 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.
29. Aparicio J, Germà JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Arranz JA, Saenz A, Barnadas A, Dorca J, Guma J, Olmos D, Bastus R, Carles J, Almenar D, Sanchez M, Paz-Ares L, Satrustegui JJ, Mellado B, Balil A, Lopez-Brea M, Sanchez A: Risk-adaptive management for patients with clinical stage I seminoma: the second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group Study *J Clin Oncol*, 23: 8717-8723, 2005.
30. Travis LB, Curtis RE, Storm H, Hall P, Holowaty E, Van Leeuwen FE, Kohler BA, Pukkala E, Lynch CF, Andersson M, Bergfeldt K, Clarke EA, Wiklund T, Stoter G, Gospodarowicz M, Sturgeon J, Fraumeni JF Jr, Boice JD Jr: Risk of second malignant neoplasm among long-term survivors of testicular cancer *J Natl Cancer Inst*, 89: 1429-1439, 1997.
31. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, Dearnaley DP: Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer, *J Clin Oncol*, 21: 1513-1523, 2003.
32. Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, Strom SS: Mortality after cure of testicular seminoma *J Clin Oncol*, 22: 640-647, 2004.
33. van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, Gietema JA, ten Bokkel Huinink WW, Rodrigus PT, Schimmel EC, Aleman BM, van Leeuwen FE: Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivor of testicular cancer *J Clin Oncol*, 24: 467-475, 2006.
34. Taylor MB, Carrington BM, Livsey JE, Logue JP: The effect of radiotherapy changes on sites of relapse in stage I testicular seminoma *Clin Radiol*, 56: 116-119, 2001.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. Krege S, Souchon R, Schmoll HJ: Interdisciplinary consensus on diagnosis and treatment of testicular germ cell tumours: result of an updated conference on evidence-based medicine. *Eur Urol*, 40: 373-391, 2001.
 41. Domont J, Laplanche A, de Crevoisier R, Theodore, P, Wibault, K, Fizazi: A risk-adapted strategy of radiotherapy and cisplatin-based chemotherapy in stage II seminoma: results of a 20-year experience. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2005; 4571 (abstr)
 42. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, Schulze H, Heidenreich A, de Riese W, Loy V, Bierhoff E, Wittkeind 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.
 43. Madej G, Pawinski A: Risk-related adjuvant chemotherapy for stage I non-seminoma of the testis. *Clin Oncol*, 3: 270-272, 1991.
 44. Freedman LS, Parkinson MC, Jones WG, Oliver RT, Peckham MJ, Read G, Newlands ES, Williams CJ: Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchiectomy alone. *Lancet*, 2: 294-298, 1987.
 45. Read G, Stenning SP, Cullen MH, Parkinson MC, Horwich A, Kaye SB, Cook PA: Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol*, 10: 1762, 1992.
 46. 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.
 47. Pont J, Holtl W, Kosak D, Machacek E, Kienzer H, Julcher H, Honetz N: Risk-adapted treatment choice in stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer by regarding vascular invasion in the primary tumor: a prospective trial. *J Clin Oncol*, 8: 16-19, 1990.
 48. 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.
 49. Nicolai N, Pizzocaro G: A surveillance study of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: 10-year follow-up. *J Urol*, 154: 1045, 1995.
 50. Langstroer P, Rosen MA, Griebing TL, Thrasher B: Ejaculatory function in stage T1 nonseminomatous germ cell tumors: retroperitoneal lymph node dissection versus surveillance-a decision analysis. *J Urol*, 168: 1396-1401, 2002.
 51. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG, Bihle R: Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): modifications of technique and impact on ejaculation. *J Urol*, 149: 237, 1993.
 52. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, Hall P, Holowaty E, Andersen A, Pukkala E, Andersson M, Kaijser M, Gospodarowicz M, Joensuu T, Cohen RJ, Boice JD Jr, Dorez GM, Gilbert ES: Second Cancers Among 40,576 Testicular Cancer Patients: Focus on Long-term Survivors. *J Natl Cancer Inst*, 97: 1354-1365, 2005.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
 56. 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.
 57. Pizzocaro G, Monfardini S: No adjuvant chemotherapy in selected patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol*, 131: 677-680, 1984.
 58. 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.
 59. Weissbach L, Hartlapp JH: Adjuvant chemotherapy of metastatic stage II nonseminomatous testis tumor. *J Urol*, 146: 1295-1298, 1991.

60. 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.
61. Gregory C, Peckham MJ: Results of radiotherapy for stage II testicular seminoma. *Radiother Oncol*, 6: 285-292, 1986.
62. 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.
63. 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.
64. Fossa SD, de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PH, Mead GM, Cook P, de Prijck L, Stenning S, Aaronson NK, Bottomley A, Collette L: Quality of life in good prognosis patients with metastatic germ cell cancer: a prospective study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group/Medical Research Council Testicular Cancer Study Group (30941/TE20). *J Clin Oncol*, 21: 1107-1118, 2003.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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*, 24: e54 - e55, 2006.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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*, (in press)
73. 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.
74. Beyer J, Rick O, Siegert W, Bokemeyer C: Salvage chemotherapy in relapsed germ cell tumor. *Word J Urol*, 19: 90-93, 2001.
75. Kondagunta GV, Motzer RJ: Chemotherapy for advanced germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 24: 5493-5502, 2006.
76. 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.
77. De Giorgi U, Rosti G, Papianni G, Marangolo M: The status of high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell transplantation in germ cell tumor patients. *Haematologica*, 87: 95-104, 2002.
78. Rosti G, De Giorgi U, Salvioni R, Papianni G, Sebastiani L, Argnani M, Monti G, Ferrante P, Pizzocaro G, Marangolo M: Salvage high-dose chemotherapy in patients with germ cell tumors: an Italian experience with 84 patients. *Cancer*, 95: 309-315, 2002.
79. 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.
80. Einhorn LH, Williams SD, Chammess 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.
81. Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT, Metzner B, Schmidt-Wolf IG, Berdel WE, Weissinger F, Schleicher

- J, Egerer G, Haas A, Schirren R, Beyer J, Bokemeyer C, Rick O: Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 25: 2778-2784, 2007.
82. Vaena DA, Abonour R, Einhorn LH: Long-term survival after high-dose salvage chemotherapy for germ cell malignancies with adverse prognostic variables. *J Clin Oncol*, 21: 4100-4104, 2003.
83. Beyer J, Kramar A, Mandanas R, Linkesch W, Greinix A, Droz JP, Pico JL, Diehl A, Bokemeyer C, Schmoll HJ, Nichols CR, Einhorn LH, Siegert W: High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol*, 14: 2638-2645, 1996.
84. 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* 2009 (in press)
85. De Giorgi U, Demirer 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.
86. 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.
87. Nicolai N, Necchi A, Gianni L, Piva L, BIASONI 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 Intl* 2009 Feb 23.
88. 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.
89. De Giorgi U, Rosti G, Aieta M, Testore F, Burattini L, Fornarini G, Naglieri E, Lo Re G, Zumaglino F, Marangolo M: Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory non-seminomatous germ cell tumor. *Eur Urol*, 50: 1032-1038, 2006.
90. Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, Schoeffski P, Metzner B, Hartmann JT, Rick O, Stengele K, Hohloch K, Spott C, Kanz L, Bokemeyer C: Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 22: 108-114, 2004.
91. De Giorgi U, Rosti G, Papiani G, Aieta M, Fochessati F, Paoluzzi L, Valduga F, Marangolo M: Weekly gemcitabine, paclitaxel, oxaliplatin combination chemotherapy in patients with Cisplatin-refractory germ cell tumor: preliminary experience. *Am J Clin Oncol*, 27: 457-460, 2004.
92. Albers P, Ganz A, Hanning E, Miersch WD, Muller SC: Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers. *J Urol*, 164: 381-384, 2000.
93. De Giorgi U, Tana S, Rosti G: Follow-up strategy of germ cell tumour patients. *Ann Oncol*, 17: 529-530, 2006.
94. Fizazi K, Chen I, Logothetis CJ: Germ-cell tumor survivors: the price for cure. *Ann Oncol* 13:187-189, 2002.
95. 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.
96. 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.