



NEOPLASIE DEL TESTICOLO

- ***Riccardo Santoni***
- ***Roberto Salvioni***

- *Ugo De Giorgi*
- *Stefano Pergolizzi*
- *Silvia Tana*
- *Roberta Gunelli*
- *Giovanni Rosti*
- *Ottavio De Cobelli*
- *Alberto Lapini*

DEFINIZIONI - Introduzione

Quando ci si riferisce, nel contesto di questa presentazione, a centri consultant o centri di riferimento ci si riferisce a clinici di una determinata struttura con esperienza diretta in casi relativi a patologie rare. In altre parole si devono individuare ultraspecialisti di patologia che all'interno di una equipe medica vadano identificati, coinvolti e consultati direttamente, o attraverso il TDM di riferimento, e possano usufruire di una rete oncologica .



NEOPLASIE DEL TESTICOLO

Epidemiologia

1% dei tumori maschili e 5% dei tumori urologici,
(AIRTUM 2016)

Circa 2500 nuovi casi/anno in Italia

Seminoma il più frequente tra i tumori testicolari (50% delle nuove diagnosi)

In aumento nel mondo occidentale



STATEMENT 1

Obiettivi

Agevolare la creazione di team multidisciplinari e multi-professionali, stimolare un processo culturale di confronto e condivisione multidisciplinare con il coinvolgimento dei pazienti e delle loro associazioni.

Un TMD per:

- 1 - Definire e raggiungere il miglior percorso diagnostico-terapeutico per il paziente;
- 2 - La formazione continua dei suoi membri (finalità interna);
- 3 - Migliorare l'appropriatezza diagnostica e terapeutica;
- 4 - Rendere accessibili le cure ottimizzando l'uso delle risorse.

STATEMENT 2

Strumenti per il raggiungimento degli obiettivi

- 1 - Formalizzazione di PDTA (Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali)
- 2 - Aggiornamento del PDTA secondo linee guida nazionali e/o internazionali.

STATEMENT 3

Compiti

Individuare indicatori di efficacia ed efficienza, facilmente reperibili e valutabili da audit interni ed esterni



Team multi-disciplinare: requisiti per il trattamento dei tumori testicolari (inclusi germinali extragonadici)

Volume critico

A - **Centro periferico (*)** abilitato al trattamento nei casi:

- 1 - Stadi iniziali
- 2 - Stadi avanzati in pazienti a prognosi favorevole

Dovrebbe trattare almeno 10 nuovi casi/anno (*) di carcinoma germinale

B - **Centro di riferimento o Consultant (*)**:

Centro Regionale o macro-regionale per il trattamento di tutti i pazienti, inclusi:

- Stadi avanzati a prognosi sfavorevole
- Ricaduti/Refrattari (seconda linea per malattia avanzata in poi)

Dovrebbe trattare almeno 35 nuovi casi/anno (*) di carcinoma germinale e garantire la presenza di uroTDM

(*) definizioni e numeri da discutere



Composizione del team multidisciplinare (TMD):

Il team comprende:



uno o più urologi/chirurghi qualificati nella diagnosi e nel trattamento delle neoplasie testicolari, uro-oncologiche;

uno o più oncologi radioterapisti qualificati nella radioterapia delle neoplasie testicolari, uro-oncologiche;

uno o più oncologi medici o specialisti in medicina interna qualificati nel trattamento delle neoplasie testicolari, uro-oncologiche;

uno o più anatomopatologi dedicati all'uropatologia;

uno o più specialisti radiologi qualificati nell'imaging dell'apparato genito-urinario (TC, RM, ecografia addominale e scrotale);

medico nucleare qualificato nell'imaging dell'apparato genito-urinario;

Necessario riferimento ad un Servizio di conservazione del seme.

La valutazione multidisciplinare, con coinvolgimento del paziente, propone le opzioni terapeutiche in relazione a stadio della malattia e fattori prognostici.

¹«**qualificati**»: medici per i quali sia stato istituzionalizzato con le amministrazioni l'impegno di un parte del loro lavoro nell'ambito dei tumori testicolari e, di conseguenza, l'obbligo da parte sia dei medici che delle loro amministrazioni a garantire tale impegno e a promuovere un continuo aggiornamento scientifico e professionale.



	Indicatori di Performance	Target
Tempo	Intervallo primo accesso inizio terapia - xx giorni	xx%
Disponibilità dei dati	Dati sulla stadiazione TNM	xx%
Outcome procedure/ pazienti	Soddisfazione dei pazienti (eccellente/ buona: questionario anonimo)	xx%
Outcome procedure/ pazienti	Mortalità a 3 giorni per chirurgia «maggiore»	xx%
Outcome procedure/ pazienti	Mediana di giorni di ricovero in pazienti sottoposti a chirurgia «maggiore»	xx giorni
Outcome procedure/ pazienti	Sopravvivenza cancro-specifica a 2 - 5 anni	xx%
Outcome procedure/ pazienti	Sopravvivenza a 2 - 5 anni in pazienti con malattia avanzata o metastatica	xx%



Associazione Italiana Radioterapia Oncologica



CIPOMO
Comitato Italiano dei Profeti Oncology World Organization





testicular cancer - GCTC

Risk factors

	Seminoma	Non-seminoma
Risk factors for occult metastatic disease in Stage I testicular cancer		
Pathological stage I	<ul style="list-style-type: none">• Tumour size (> 4 cm)• Invasion of the rete testis (*)	<ul style="list-style-type: none">• Vascular/lymphatic in or peritumoural invasion• Proliferation rate > 70%• Percentage of embryonal carcinoma > 50% (*)

(*) debatable



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%.

AIOM 2017

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.



Early stages can be successfully treated in a **non-reference centre**, but relapse rate is higher

Zengerling, F., et al. German second-opinion network for testicular cancer: sealing the leaky pipe between evidence and clinical practice. *Oncol Rep*, 2014. 31: 2477.

Jones, A., et al. Is surveillance for stage 1 germ cell tumours of the testis appropriate outside a specialist centre? *BJU Int*, 1999. 84: 79.

In poor prognosis non-seminomatous germ cell tumours (NSGCT), overall survival (OS) within a clinical trial depends on the number of patients treated at the participating centre (**worse if < 5 patients enrolled**)

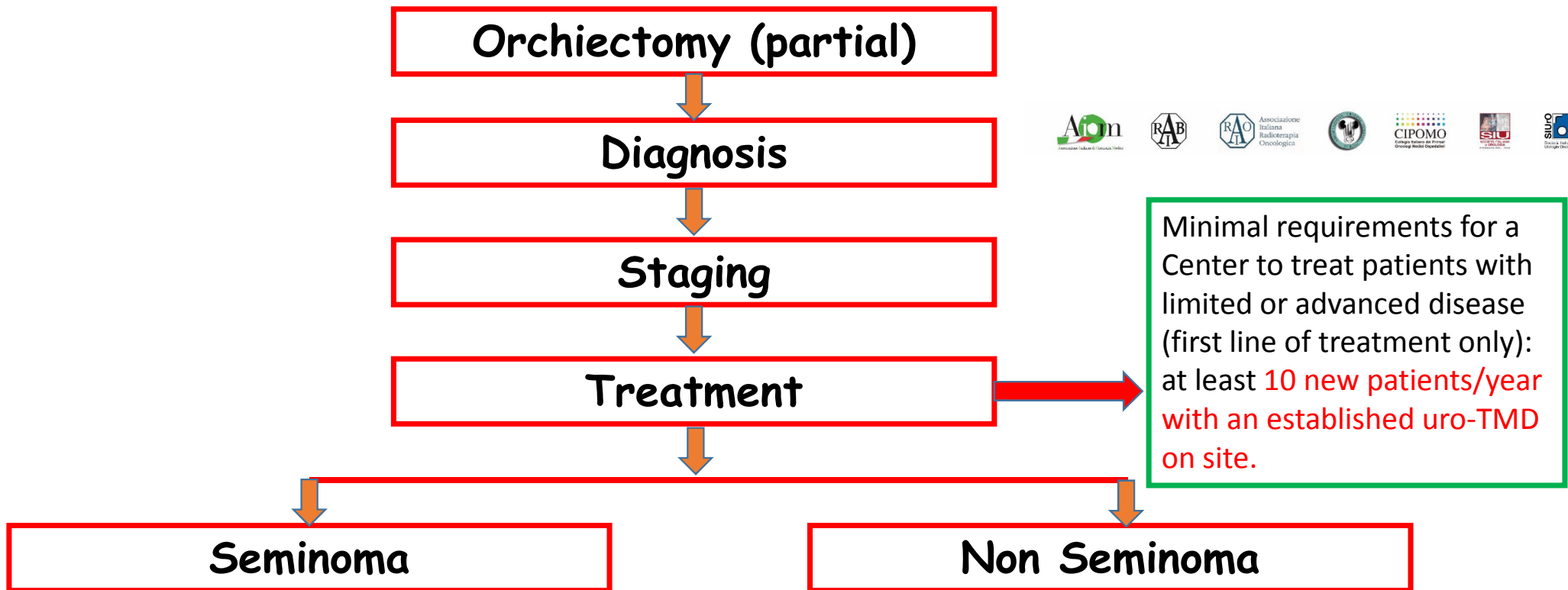
Collette, L., et al. Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J Natl Cancer Inst*, 1999. 91: 839

Establishment of **second-opinion clinics** for testicular cancer patients may prevent over- and under-treatment

Schrader, M., et al. Burden or relief: do second-opinion centers influence the quality of care delivered to patients with testicular germ cell cancer? *Eur Urol*, 2010. 57: 867.



testicular cancer GCTC: step by step from diagnosis to treatment





Consultant Center - On site Uro-TMD and not less than 35 new patients/years
(any stage, any prognosis, any phase of the disease)

RPLND - Minimal requirements to define a «reference» center to perform such a procedure:

1 - on site Uro-TMD and not less than 5-10 RPLND/year

Or

2 - not less than 25-30 RPLND during the latest 5 years

Relapsing or poor prognosis Patients - Minimal requirements for a «reference» center:

1 - on site Uro-TMD and not less than 5-10 RPLND/year

Or

2 - not less than 25-30 RPLND during the latest 5 years



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

T patologico (pT)

pTx—Il tumore primitivo non puo' 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 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)



AIOM 2017



Stadio clinico nei tumori germinali del testicolo

Stadio I. Comprende tutti quei pazienti con tumore a cellule germinali senza evidenza clinica, radiologica o biumorale 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.



AIOM 2017

Treatment

Seminoma

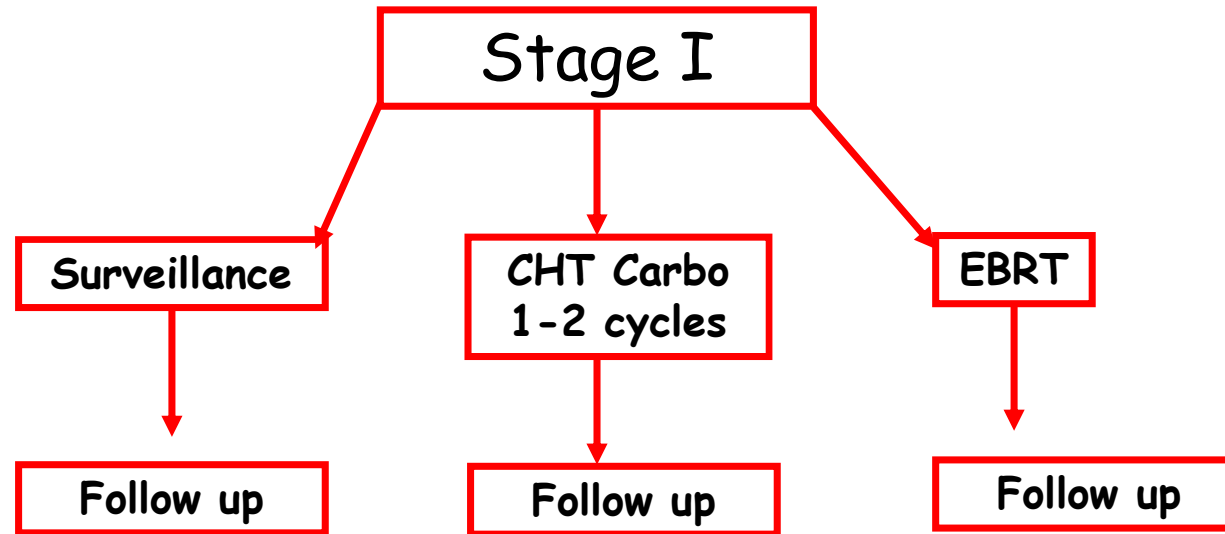
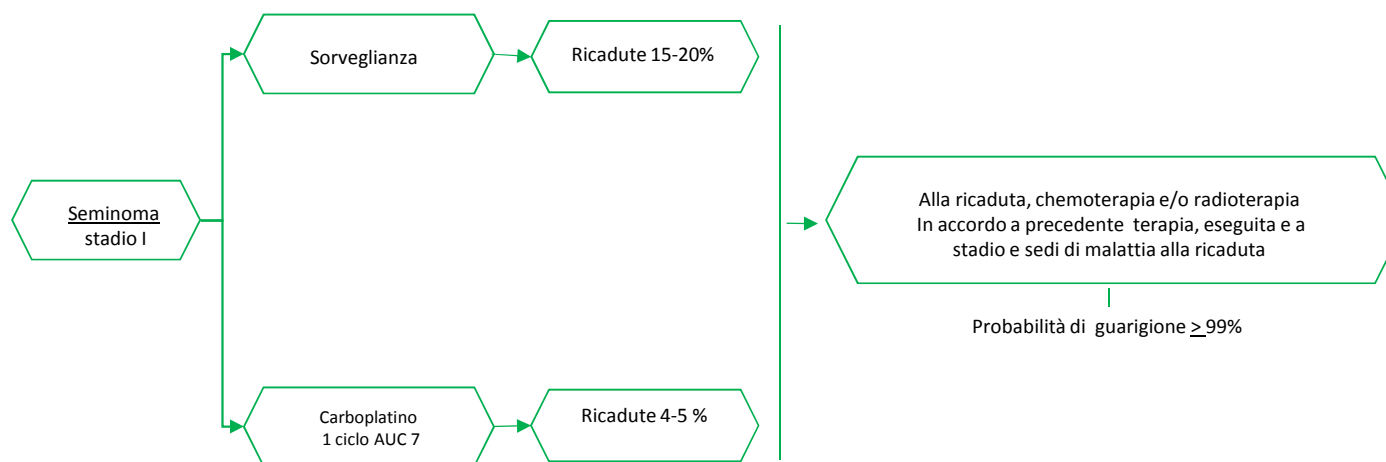


FIGURA 1- Seminoma stadio clinico I



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.

Seminoma I Stadio

Chemioterapia con carboplatino AUC7: può essere somministrata in un "centro periferico" con Unità di Oncologia Medica

Radioterapia: può essere somministrata presso un Centro di Radioterapia dotato di Acceleratori Lineari.

Sorveglianza: dovrebbe essere proposta in ambito multidisciplinare basata anche sulla disponibilità di dati prognostici derivabili dall'esame istologico

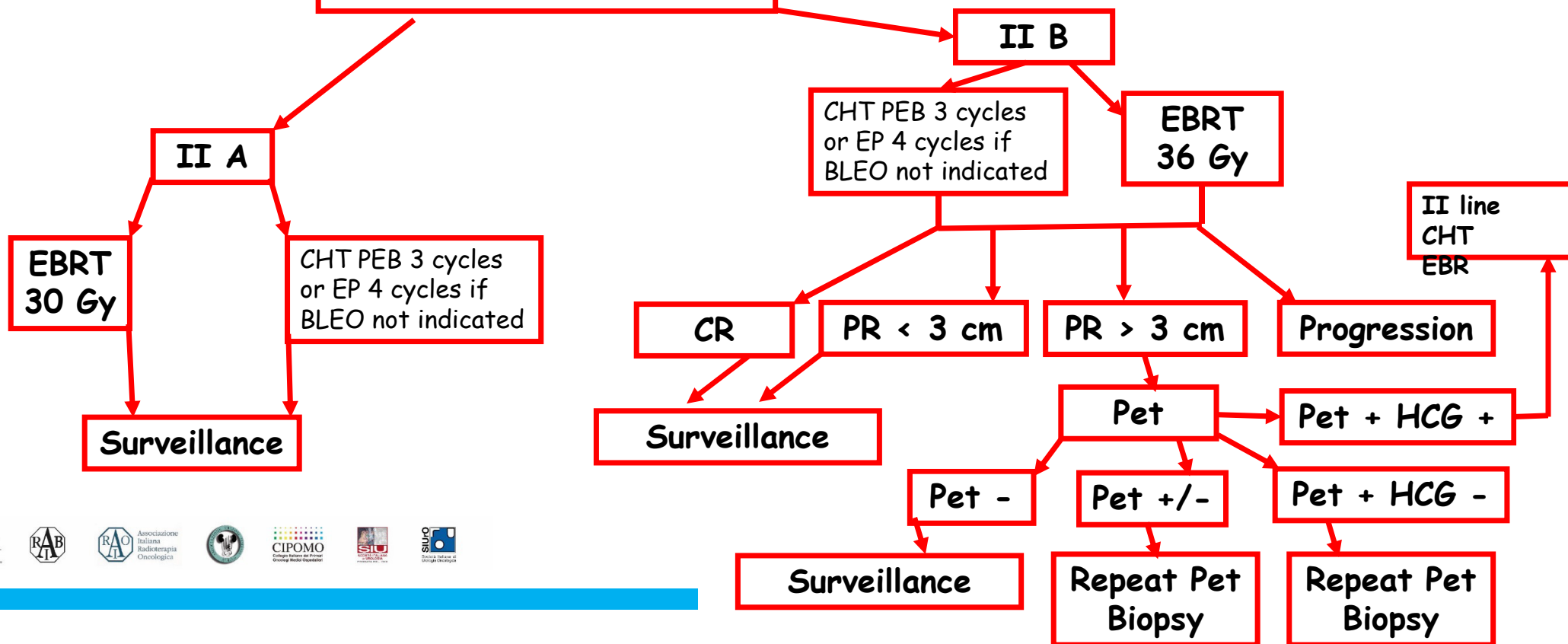
Da definire criteri minimi da riportare sull'esame istologico con il patologo (WHO)

Follow-up: richiede una TMD per intervenire su casi dubbi; può essere svolto dal clinico che lo ha trattato o valutato dopo Chirurgia, Radioterapia, Chemioterapia

Treatment

Seminoma

Stage IIA - IIB



Seminoma Stadio IIA/B

Il trattamento di questi pazienti può essere somministrato con

- 1- Radioterapia;
- 2 - Chemioterapia.

La scelta del trattamento richiede una valutazione multidisciplinare anche in centro periferico (minimo 5 nuovi casi totali per anno) con il coinvolgimento del paziente;

I trattamenti (sola RT o CHT) possono essere somministrati in Centri che dispongano di una Radioterapia con Acceleratore Lineare o di un Reparto di Oncologia.

Treatment

Seminoma

Stage IIC – III



CHT PEB 3 cycles or EP 4 cycles if BLEO not indicated

CHT

Progression

CHT II line
EBRT

CR or PR \leq 3 cm

PR > 3 cm

18-FDG Pet

Follow-up

Pet -

Pet +/-

Pet +

Follow up

Repeat Pet
Biopsy

HCG -

HCG +

Relapse

Salvage therapy

Follow up

CHT II line
EBRT



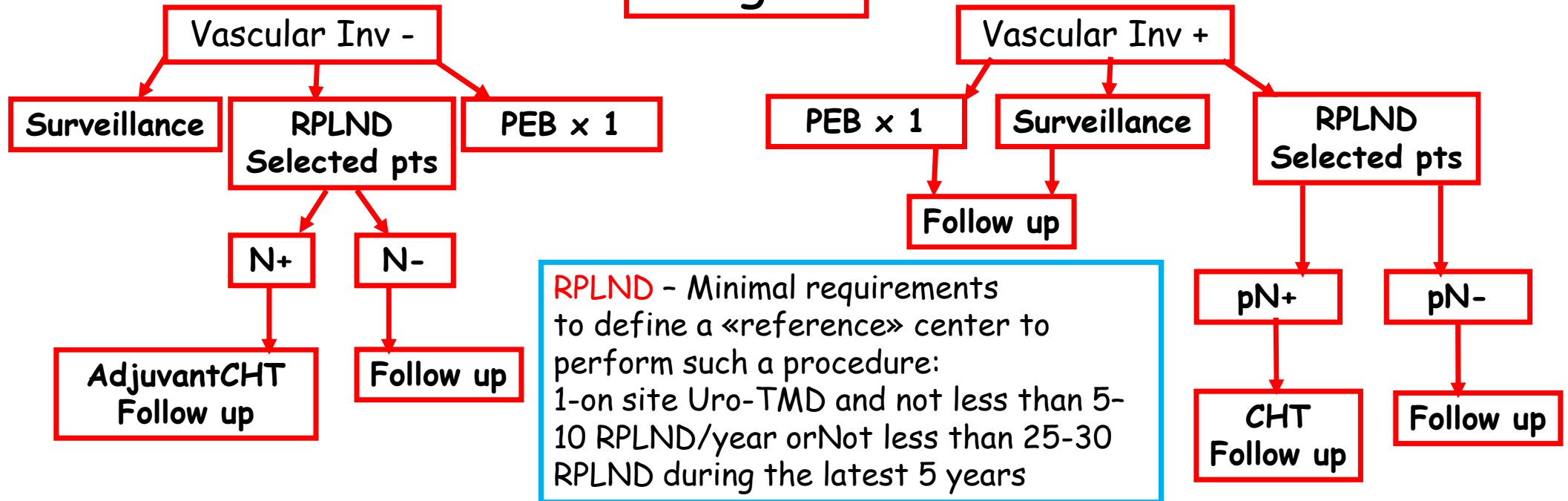
Seminoma Stadio IIC-III

- A - Il trattamento è chemioterapico secondo schemi consolidati (PEB per 3 - 4 cicli). Può essere effettuato in Centri che dispongano di un Reparto di Oncologia.
- B. La Radioterapia, dopo rivalutazione e per la presenza di malattia residua, può essere somministrata in tutti i Centri che dispongano di Acceleratore Lineare.
- C - La Chirurgia retroperitoneale deve essere presa in considerazione in pazienti con massa retroperitoneale persistente dopo chemioterapia solo in casi con dubbio di altra istologia.
La scelta deve essere multidisciplinare ed il paziente affidato ad un Centro con adeguata esperienza chirurgica retro peritoneale (Chirurgo del retroperitoneo: minimo 5 nuovi casi/anno o 25 negli ultimi 5 anni).

Treatment

Non Seminoma

Stage I



Non Seminoma Stadio I

Valutazione multidisciplinare, con coinvolgimento del paziente, propone le opzioni terapeutiche in relazione ai fattori prognostici:

- 1 - Sorveglianza: opzione di scelta, su indicazione TMD, in pazienti con normalizzazione dei marker tumorali;
- 2 - Chemioterapia convenzionale PEB x 1 ciclo. Può essere somministrata nella maggior parte di Centri periferici (minimo 5 casi/anno) dove sia presente un Reparto di Oncologia;
- 3 -Linfadenectomia retroperitoneale in casi selezionati in centri ad alto volume (Chirurgo del retroperitoneo; minimo 5 casi/anno o 25 negli ultimi 5 anni)

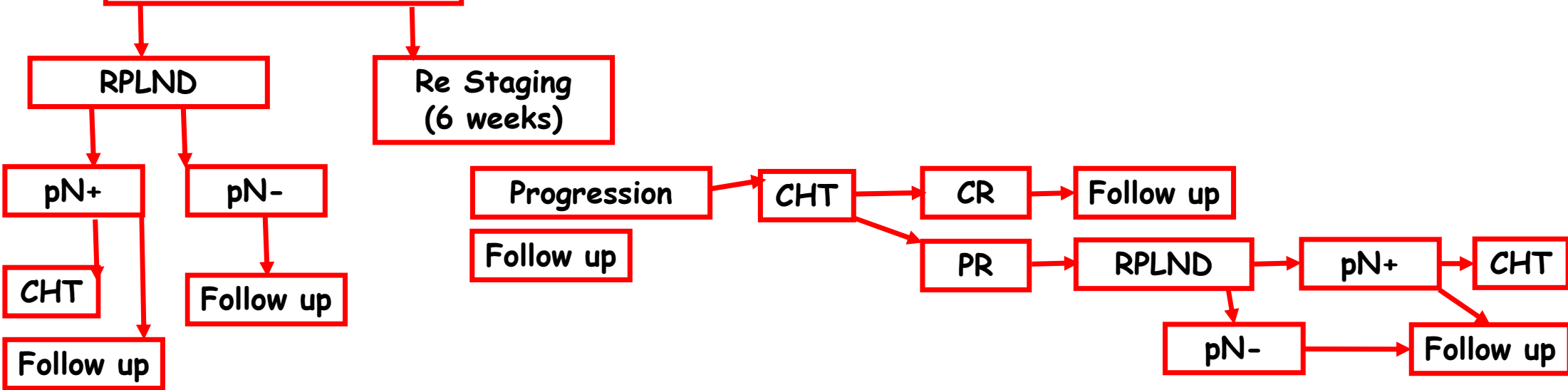


Treatment

Non Seminoma

Stage IIA - IIB
(STM-)

Stage IIA - IIB





Treatment

Non Seminoma

Stage IIA - IIB
(STM+)

CHT PEB 3
cycles or EP
4 cycles if
BLEO not
indicated

CR

Follow up

PR

RPLND

pN-

pN+

Follow up

CHT

RPLND
Selected pts (\$)

(\$)
STM low
increase

pN+

pN-

CHT

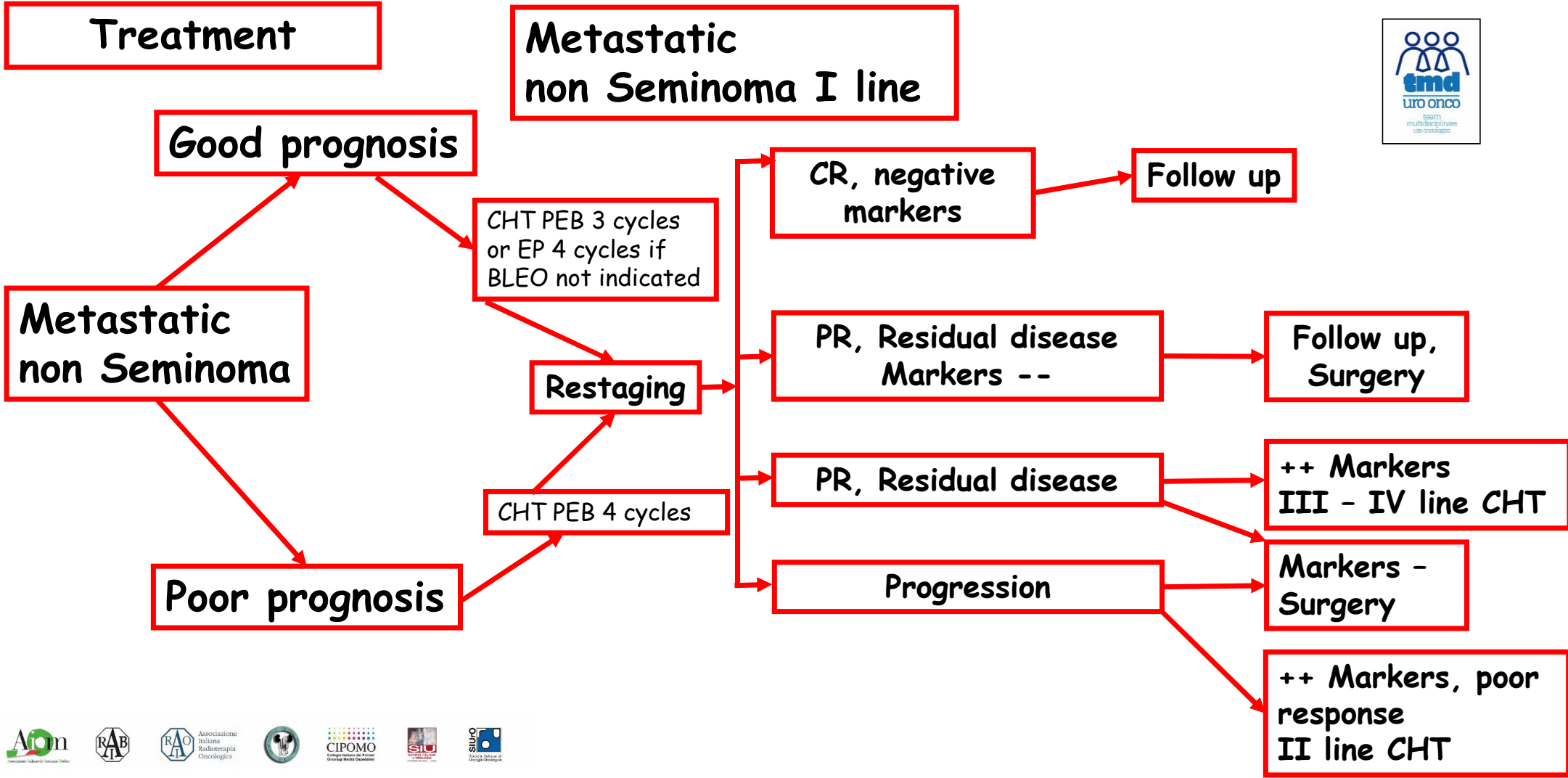
Follow up

Follow up

Stage IIA - IIB

Non Seminoma Stadio II A/B

- A - Il trattamento è chemioterapico secondo schemi consolidati (PEB per 3 - 4 cicli a seconda della categoria prognostica). Può essere effettuato in centri periferici (min 5-10 nuovi casi tot x anno) che dispongano di un Reparto di Oncologia.
- B - Linfadenectomia retroperitoneale solo in casi selezionati; lento aumento dei marker (Chirurgo del retroperitoneo; minimo 5 casi/anno o 25 negli ultimi 5 anni);
- C - possibile nel IIA osservazione con stretto monitoraggio radiologico; in questo caso utile supporto TDM.





Treatment

Non Seminoma

CR

Follow up

II line treatment

**PR, Residual disease
Markers --**

Surgery

PR, Residual disease

**++ Markers
III - IV line CHT**

Progression

**Markers -
Surgery**

**++ Markers, poor
response
III - IV line CHT**

Non Seminoma: malattia avanzata



- A - Paziente a prognosi buona/intermedia: il trattamento è chemioterapico secondo schemi consolidati (PEB per 3 - 4 cicli a seconda della categoria prognostica). Può essere effettuato in Centri periferici che dispongano di un Unità di Oncologia medica.
- B -Chemioterapia I linea (prognosi sfavorevole) e dalla II linea in poi di salvataggio. Può essere effettuato in Centri di riferimento e che dispongano di un unità di Oncologia medica (almeno 5 pts/anno)
- C - Chemioterapia ad alte dosi. Può essere effettuato in Centri che dispongano di un Reparto di Oncologia con esperienza su chemioterapia ad alte dosi (minimo 5 nuovi casi anno o 25 negli ultimi 5 anni).
- D - La chirurgia retroperitoneale deve essere presa in considerazione in pazienti con massa retroperitoneale persistente dopo Chemioterapia. La chirurgia va riferita a centri con Chirurgo esperto (25 interventi negli ultimi 5 anni).

La scelta deve essere multidisciplinare ed il paziente affidato ad un Centro con adeguata esperienza chirurgica retro peritoneale (Chirurgo del retroperitoneo; minimo 5 nuovi casi/anno o 25 negli ultimi 5 anni).



NEOPLASIE DEL PENE

- **Riccardo Santoni**
- **Roberto Salvioni**

- *Ugo De Giorgi*
- *Stefano Pergolizzi*
- *Silvia Tana*
- *Roberta Gunelli*
- *Giovanni Rosti*
- *Ottavio De Cobelli*
- *Alberto Lapini*



**Team multi-disciplinare: requisiti per il trattamento dei tumori penieni.
Team Multidisciplinare**

Trattandosi di patologia rara i centri «consultant» o di riferimento devono essere individuati in singoli clinici o gruppi di clinici con esperienza diretta in queste patologie rare.

In altre parole ultraspecialisti di patologia che all'interno di una equipe medica vanno identificati e consultati direttamente o attraverso il TDM nel quale devono essere direttamente coinvolti.



Tumori penieni: volume critico.

Stadi iniziali - Tumore primitivo ($\leq T1$, cN0 e $>T1/T2$)

-TMD per definire un centro adatto a gestione questa patologia

-4/5(?) nuovi pazienti/anno per la decisione di terapia conservativa in pazienti con malattia classificabile $\leq T1$;

-4/5 (?) nuovi pazienti/anno per la decisione di terapia (Chirurgia/Radioterapia/Medica) nelle forme localmente avanzate $\geq T2$



Tumori penieni: trattamento delle stazioni linfonodali

- TMD per definire il centro di riferimento per il trattamento dei pazienti cN0 e c>N0
- 15 nuovi pazienti/anno.
- minimo 5 casi/anno o 25 negli ultimi 5 anni di procedure eseguite per definire il centro di riferimento per la linfoadenectomia diagnostica e radicale.

"Secondary to the technical challenges associated with DSNB, to be accurate and reliable, it is recommended that DSNB be performed at **tertiary care referral centers** where at least 20 procedures are done per year. (NCCN, 2.2016)"