

GHIDURILE EAU PRIVIND CANCERUL TESTICULAR

(Actualizare limitată a textului, martie 2023)

D. Nicol (Președinte), D. Berney, J.L. Boormans, D. di Nardo (Reprezentant al pacienților), C.D. Fankhauser, S. Fischer, H. Gremmels (Reprezentant al pacienților), A. Heidenreich, R. Leão, N. Nicolai, C. Oing, J. Oldenburg, A. Patrikidou, T. Tandstad
Asociați ai ghidurilor: I. de Angst, W. Cazzaniga, C. Gravina, F. Janisch

Medic primar radiolog: Y. Jain

Departamentul Ghiduri: R. Shepherd

Epidemiologie, etiologie și patologie

Cancerul testicular este relativ rar, reprezentând aproximativ 1-1,5% din toate cancerurile care afectează bărbații. La momentul diagnosticului, 1-2% sunt bilaterale, iar histologia predominantă este cea a tumorii cu celule germinale (GCT).

Cele mai multe GCT testiculare maligne postpubertare sau GCT de tip II provin din neoplazia cu celule germinale „*in situ*” (GCNIS). Din punct de vedere clinic și histologic, acestea sunt subdivizate în seminoame și non-seminoame. Non-seminoamele includ elemente de carcinom embrionar, tumoră de sac vitelin, coriocarcinom și teratom. Printre tumorile care nu sunt asociate cu GCNIS se numără teratomul de tip prepubertar și tumorile de sac vitelin, diagnosticate în copilăria timpurie, și tumorile spermatocitice la bărbații în vârstă.

Incidența maximă este atinsă în al treilea deceniu de viață la pacienții cu GCT non-seminom (NSGCT) și GCT mixtă și în al patrulea deceniu de viață la pacienții cu seminom testicular pur. Factorii de risc epidemiologic pentru dezvoltarea GCT sunt componente

ale sindromului de disgenezie testiculară, care cuprinde criptorhidia, hipospadiasul, scăderea spermatogenezei evidențiată prin subfertilitate sau infertilitate sau tulburări/diferențe de dezvoltare sexuală. Factorii de risc suplimentari includ antecedente familiale de GCT în rândul rudelor de gradul I și prezența unei tumori contralaterale sau GCNIS.

Clasificare histologică

Clasificarea patologică recomandată este actualizarea din 2022 a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).

Sisteme de stadializare și clasificare

Sisteme de stadializare

Clasificarea pe baza sistemului tumoră, ganglion, metastază (TNM) din 2016 a Union of International Cancer Control (Uniunea Internațională pentru Controlul Cancerului – UICC) este recomandată pentru a evalua extinderea anatomică a bolii (Tabelul 1).

Tabelul 1: Clasificarea TNM pentru cancerul testicular (adaptare după UICC, 2016, ed. a 8-a)

T – Tumoră primară¹	
pTX	Tumora primară nu poate fi evaluată ¹
pT0	Fără dovezi de tumoră primară (de exemplu, cicatrice histologică la nivelul testiculelor)
pTis	Neoplazie intratubulară cu celule germinale (carcinom <i>in situ</i>) ²
pT1	Tumoră limitată la testicule și epididim fără invazie vasculară/limfatică; tumora poate invada tunică albuginea, dar nu și tunică vaginală*

pT2	Tumoră limitată la testicule și epididim, cu invazie vasculară/limfatică, sau tumora se extinde prin tunica albuginea cu afectarea tunicii vaginale**
pT3	Tumora invadează cordonul spermatic, cu sau fără invazie vasculară/limfatică**
pT4	Tumora invadează scrotul, cu sau fără invazie vasculară/limfatică
N – Ganglioni limfatici regionali – Clinic	
NX	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați
N0	Fără metastaze la nivelul ganglionilor limfatici regionali
N1	Ganglioni limfatici măriți cu dimensiune mai mică sau egală de 2 cm sau ganglioni limfatici multipli, niciunul mai mare de 2 cm în cea mai mare dimensiune
N2	Ganglioni limfatici măriți cu dimensiune mai mare de 2 cm, dar nu mai mare de 5 cm; sau mai mult de 5 ganglioni pozitivi, niciun ganglion mai mare de 5 cm; sau prezența de extensie extraganglionară a tumorii
N3	Ganglioni limfatici cu dimensiuni mai mari de 5 cm în cea mai mare dimensiune
Pn – Ganglioni limfatici regionali – Anatomopatologic	
pNX	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați
pN0	Fără metastaze la nivelul ganglionilor limfatici regionali
pN1	Metastaze la nivelul ganglionilor limfatici cu dimensiune mai mică sau egală de 2 cm în cea mai mare dimensiune și 5 sau mai puțini ganglioni pozitivi, niciunul mai mare de 2 cm în cea mai mare dimensiune
pN2	Metastaze la nivelul ganglionilor limfatici mai mari de 2 cm, dar nu mai mari de 5 cm în cea mai mare dimensiune; sau mai mult de 5 ganglioni pozitivi, nicio formațiune mai mare de 5 cm; sau prezența de extensie extraganglionară a tumorii

pN3	Metastaze cu o masă la nivelul ganglionilor limfatici mai mare de 5 cm în cea mai mare dimensiune
M – Metastaze la distanță	
MX	Metastazele la distanță nu pot fi evaluate
M0	Fără metastaze la distanță
M1	Metastaze la distanță**
	M1a Ganglion(i) limfatic(i) neregional(i) sau metastaze pulmonare
	M1b Metastaze la distanță, altele decât la nivelul ganglionilor limfatici neregionali și cele pulmonare

S – Markerii tumorali serici (înainte de chimioterapie)			
SX	Nu sunt disponibile sau nu au fost efectuate studii privind markerii serici		
S0	Niveluri ale markerilor serici în studiu în limite normale		
	LDH (U/l)	hCG (mUI/ml)	AFP (ng/ml)
S1	<1,5 x N și	<5.000 și	<1.000
S2	1,5-10 x N sau	5.000-50.000 sau	1.000-10.000
S3	>10 x N sau	>50.000 sau	>10.000

N indică limita superioară a valorilor normale.

LDH = lactat dehidrogenază; hCG = gonadotropină corionică umană; AFP = alfa-fetoproteină.

1 Cu excepția pTis și pT4, unde orhidectomia radicală nu este întotdeauna necesară în scopul clasificării, extinderea tumorii primare este clasificată după orhidectomia radicală; a se vedea pT. În alte circumstanțe, se utilizează Tx dacă nu s-a efectuat o orhidectomie radicală.

2 Nomenclatura actuală „carcinom in situ” este înlocuită cu GCNIS.

**În ediția a opta a AJCC, seminomul pur T1 este subdivizat în T1a și T1b, în funcție de dimensiunea de maximum 3 cm sau de peste 3 cm în cea mai mare dimensiune.*

***În ediția a opta a AJCC, invazia țesutului hilar moale este considerată pT2, în timp ce afectarea discontinuă a cordonului spermatic este considerată pM1.*

Sistemul IGCCG pentru cancerul testicular metastatic

Reprezintă un sistem de stadializare bazat pe factori de risc și prognostic utilizat pe scară largă pentru GCT metastatic, pe baza identificării factorilor negativi independenți din punct de vedere clinic. Grupul Internațional de Colaborare privind Cancerul cu Celule Germinale (International Germ Cell Cancer Collaborative Group – IGCCG) a definit un sistem de stadializare bazat pe factori de prognostic pentru cancerul cu celule germinale metastatic, care include seminomul cu prognostic „bun” și „intermediar” și tumora cu celule germinale non-seminomatoasă (NSGCT) cu prognostic „bun”, „intermediar” și „slab” (Tabelul 2).

**Tabelul 2: Sistemul de stadializare bazat pe
prognostic pentru cancerul cu celule
germinale metastatic (IGCCCG)***

Grup cu prognostic bun	
<i>Non-seminom</i> SFP la 5 ani 90% Supraviețuire la 5 ani 96%	<i>Toate criteriile următoare:</i> • Testicul/retroperitoneal primar • Fără metastaze viscerale non-pulmonare • AFP <1.000 ng/ml • hCG <5.000 UI/l (1.000 ng/ml) • LDH <1,5 x LSVN
<i>Seminom</i> SFP la 5 ani 89% Supraviețuire la 5 ani 95%	<i>Toate criteriile următoare:</i> • Orice situs primar • Fără metastaze viscerale non-pulmonare • AFP normală • Orice hCG • Orice LDH
Grup cu prognostic intermediar	
<i>Non-seminom</i> SFP la 5 ani 78% Supraviețuire la 5 ani 89%	<i>Oricare din criteriile următoare:</i> • Testicul/retroperitoneal primar • Fără metastaze viscerale non-pulmonare • AFP 1.000-10.000 ng/ml sau • hCG 5.000-50.000 UI/l sau • LDH 1,5-10 x LSVN

Seminom SFP la 5 ani 79% Supraviețuire la 5 ani 88%	Toate criteriile următoare: • Orice situs primar • Metastaze viscerale non-pulmonare • AFP normală • Orice hCG • Orice LDH
Grup cu prognostic slab	
Non-seminom SFP la 5 ani 54% Supraviețuire la 5 ani 67%	Oricare din criteriile următoare: • Mediastinal primar • Metastaze viscerale non-pulmonare • AFP >10.000 ng/ml sau • hCG >50,000 UI/l (10.000 ng/ml) sau • LDH >10 x LSVN
Seminom	Pacienții nu se clasifică cu „prognostic slab”

AFP = alfa-fetoproteină; hCG = gonadotropină corionică umană; LDH = lactat dehidrogenază; SFP = supraviețuire fără progresie.

*Markerii tumorali serici înainte de chimioterapie trebuie evaluați imediat înainte de administrarea chimioterapiei (în aceeași zi).

Evaluare diagnostică

Diagnosticul de GCT se bazează pe:

1. Examinare fizică

Cancerul testicular se manifestă, de obicei, ca o masă tumorală testiculară nedureroasă constatată incidental la ecografia testiculară (US). Un număr mic de pacienți pot prezenta ginecomastie. Prin urmare, evaluarea clinică ar trebui să includă examinarea abdominală, toracică și supraclaviculară.

2. Imagistică

a. Ecografia testiculară (US)

Trebuie utilizată ultrasonografia testiculară de înaltă frecvență (>10 MHz) pentru a confirma o tumoră testiculară chiar și în prezența unei leziuni testiculare evidente din punct de vedere clinic. Ultrasonografia testiculară este recomandată și la toți bărbații cu formațiuni retroperitoneale sau viscerale și/sau fără gonadotropină corionică umană (hCG) sau alfa-fetoproteină (AFP) serică crescută în absența unei formațiuni testiculare palpabile.

b. Tomografie computerizată

Tomografia computerizată cu substanță de contrast (CECT) este recomandată la toți pacienții pentru stadializare înainte de orhidectomie, dar poate fi amânată până la confirmarea histopatologică a afecțiunii maligne. Imagistica cerebrală este recomandată la pacienții cu GCT cu metastaze pulmonare multiple sau în grupul de risc IGCCCG cu prognostic slab (în special cu valori hCG >5.000 UI/L) sau dacă sunt prezente simptome clinice.

c. Imagistică prin rezonanță magnetică

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) a scrotului oferă o sensibilitate și o specificitate mai mari decât US în diagnosticul GCT, dar costul ridicat nu justifică utilizarea sa de rutină în acest scop. Se ia în considerare numai atunci când US nu este concludentă, ca stadializare locală pentru planificarea chirurgiei conservatoare, pentru a diferenția leziunile paratesticulare de cele intratesticulare și/sau pentru a caracteriza formațiunile intratesticulare (de exemplu, caracteristicile distinctive ale tumorilor Leydig).

d. Tomografia cu emisie de pozitroni cu

fluorodeoxiglucoză Nu există dovezi care să sprijine

utilizarea tomografiei computerizate cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucroză (FDG-PET) pentru stadializarea inițială a GCT.

e. Scintigrafie osoasă

Nu există dovezi care să sprijine utilizarea scintigrafiei osoase pentru stadializarea GCT.

3. Markeri tumorali serici

Valorile markerilor tumorali serici (AFP, β -hCG și LDH) trebuie identificate înainte și după orhidectomie, deoarece aceștia confirmă diagnosticul de GCT și pot fi sugestivi pentru tipul histologic. Nivelurile normale ale markerilor serici nu exclud prezența GCT, în timp ce persistența sau creșterea valorilor ridicate ale markerilor tumorali serici după orhidectomie indică prezența probabilă a bolii metastatice. O creștere semnificativă a AFP la pacienții cu seminom ar trebui să ridice semne de întrebare cu privire la o componentă non-seminomatoasă. Pe lângă stadializare, markerii tumorali sunt utilizați pentru a defini stratificarea riscului și a prognosticului, precum și pentru a monitoriza răspunsul la tratament și pentru a detecta recidiva bolii.

4. Alți markeri tumorali

Micro ARN-urile (miARN) apar ca biomarkeri noi potențiali. Cu toate acestea, trebuie rezolvate problemele legate de utilizarea markerilor tumorali în practica clinică de rutină (inclusiv standardizarea laboratorului, disponibilitatea testului și validarea prognosticului).

5. Explorarea inghinală și abordarea terapeutică inițială

- Orhidectomia pe cale inghinală cu ligatura cordonului spermatic la nivelul inelului profund al canalului inghinal, reprezintă standardul de tratament la pacienții cu GCT.
- Chirurgia conservatoare poate fi propusă în cazul formațiunilor testiculare mici sau nedeterminate, al

markerilor tumorali negativi și cu condiția să fie prezent un testicul contralateral normal pentru a evita tratamentul excesiv al leziunilor potențial benigne și pentru a păstra funcția testiculară. Pacienții trebuie informați că și formațiunile mici (de exemplu, <1 cm) pot fi de natură neoplazică.

- Chirurgia conservatoare trebuie să fie propusă numai în asociere cu examenul extemporaneu.
- Toți pacienții la care se efectuează orhidectomie unilaterală sau bilaterală trebuie să aibă opțiunea de proteză testiculară.
- Biopsia de rutină a testiculului contralateral pentru diagnosticul de GCNIS trebuie discutată cu pacientul și este recomandată la pacienții cu „risc ridicat” (volum testicular <12 ml, antecedente de criptorhidie și vârsta <40 de ani).

** Există date limitate privind siguranța oncologică a chirurgiei conservatoare. Ratele de recurență locală (până la 26,9% când GCT este prezentă pe specimen) impun o monitorizare atentă a testiculului și o posibilă utilizare a radioterapiei adjuvante când este prezentă GCNIS, precum și infertilitate potențială și nevoia de suplimentare hormonală.*

6. Examinarea anatomopatologică a testiculului

După efectuarea orhidectomiei, examinarea anatomopatologică a testiculului trebuie să cuprindă o serie de investigații:

1. caracteristici macroscopice: lateralitate, dimensiunea testiculului, dimensiunea maximă a tumorii și caracteristicile macroscopice ale epididimului, ale cordonului spermatic și ale tunicii vaginale;
2. prelevarea probelor: o secțiune de 1 cm² pentru fiecare cm² din diametrul maxim al tumorii, inclusiv parenchimul macroscopic normal (dacă este prezent), tunica albuginea și epididimul, cu

- selectarea zonelor suspecte;
3. cel puțin o secțiune proximală și una distală a cordonului spermatic plus orice zonă suspectă;
 4. caracteristici microscopice și diagnostic: tipuri histologice (se specifică componentele individuale și se estimează cantitatea ca procent) conform ghidurilor OMS 2022;
 - prezența sau absența invaziei venoase și/sau a vaselor limfatice peritumorale;
 - prezența sau absența GCNIS în parenchimul non-tumoral;
 - în cazurile de invazie a rete testis, se va acorda atenție distincției între afectarea pagetoidă și invazia stromală;
 5. categoria pT conform TNM 2016;
 6. studii imunohistochimice: în seminom și GCT mixt, AFP și β -hCG.

7. Screening

Nu există studii cu dovezi importante care să susțină programele de screening. Tinerii de sex masculin ar trebui să fie informați cu privire la importanța autoexaminării fizice, în special cei cu factori de risc, inclusiv cu antecedente de criptorhidie sau o rudă de sex masculin diagnosticată cu GCT.

8. Impactul asupra fertilității și probleme asociate fertilității

Anomaliile spermatozoizilor și disfuncția celulelor Leydig sunt frecvent întâlnite la pacienții cu GCT înainte de orhidectomie. În plus, tratamentul pentru GCT, inclusiv orhidectomia, poate avea un impact negativ asupra funcției de reproducere. Astfel, opțiunea de conservare a materialului seminal este recomandată tuturor pacienților.

Recomandări pentru diagnosticarea și stadializarea cancerului testicular	Nivel de încredere
---	---------------------------

Se va discuta cu toți bărbații despre prezervarea spermei înainte de a începe tratamentul pentru cancerul testicular.	Ridicat
Efectuarea unei ecografii testiculare bilaterale la toți pacienții cu suspiciune de cancer testicular.	Ridicat
Efectuarea unei examinări fizice care să includă ganglionii limfatici supraclaviculari, cervicali, axilari și inghinali, sânii și testiculele.	Ridicat
Măsurarea markerilor tumoral serici atât înainte, cât și după orhidectomie, ținând cont de dinamica timpului de înjumătățire.	Ridicat
Efectuarea orhidectomiei și examinarea anatomopatologică a testiculului pentru a confirma diagnosticul și pentru a identifica extensia locală (categoria pT). Într-o situație care pune viața în pericol din cauza metastazelor extinse, se începe chimioterapia înainte de orhidectomie.	Ridicat
Efectuarea unei tomografii computerizate cu substanță de contrast (CECT) (torace, abdomen și pelvis) la pacienții cu diagnostic de cancer testicular. În caz de alergie la iod sau alți factori limitativi, se efectuează imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) abdominală și pelvină.	Ridicat
Efectuarea unei examinări IRM a creierului (sau CECT cerebral dacă prima variantă nu este disponibilă) la pacienții cu metastaze pulmonare multiple sau cu valori mari ale subunității beta a gonadotropinei corionice umane (β -hCG) sau la cei care fac parte din grupul de risc cu prognostic slab conform IGCCCG.	Ridicat

Nu se va folosi tomografia computerizată cu emisie de pozitroni sau scintigrafia osoasă pentru stadializare.	Ridicat
Se recomandă încurajarea pacienților cu cancer testicular să se autoexamineze și să informeze rudele de sex masculin de gradul întâi despre necesitatea autoexaminării.	Scăzut
Se recomandă discutarea opțiunii de chirurgie conservatoare cu examen extemporaneu intraoperator la pacienții cu o probabilitate ridicată de a avea o tumoră testiculară benignă, care sunt eligibili pentru enucleorezectie.	Ridicat
Se recomandă discutarea opțiunii de biopsie a testiculului contralateral la pacienții cu cancer testicular și risc ridicat de neoplazie de celule germinale „ <i>in situ</i> ” controlaterală.	Scăzut

Prognostic

Tabelul 3: Factori de risc anatomopatologic pentru boala metastatică ocultă în stadiul I al GCT

Tip histologic	Seminom	Non-seminom
Factori de risc anatomopatologic	• Dimensiunea tumorii • Invazia rete testis	• Invazia limfovasculară

Managementul bolii

1. Tumori cu celule germinale în stadiul I

Neoplazia cu celule germinale „*in situ*” este asociată cu un risc de 50% la 5 ani de a dezvolta cancer testicular, poate fi tratată prin radioterapie locală (18-20 Gy în fracțiuni de 2 Gy) sau orhidectomie când testiculul contralateral este normal.

Recomandări pentru tratamentul seminomului în stadiul I	Nivel de încredere
Informarea completă a pacientului cu privire la abordările terapeutice disponibile, inclusiv supravegherea sau terapia adjuvantă după orhidectomie, precum și cu privire la ratele de recidivă specifice tratamentului și la efectele secundare acute și pe termen lung.	Ridicat
Se recomandă supravegherea ca abordare terapeutică preferată dacă pacientul este compliant.	Ridicat
Se recomandă administrarea unei doze de carboplatin AUC 7 dacă se ia în considerare chimioterapia adjuvantă.	Ridicat
Nu se efectuează tratament adjuvant la pacienții cu risc foarte scăzut de recidivă (fără factori de risc).	Ridicat
Nu se efectuează radioterapie adjuvantă de rutină.	Ridicat
Radioterapia adjuvantă se poate efectua numai la pacienți foarte bine selecționați care nu sunt eligibili pentru supraveghere și care au contraindicații pentru chimioterapie.	Ridicat

Recomandări pentru tratamentul tumorilor testiculare non-	Nivel de încredere
--	---------------------------

seminomatoase în stadiul I	
Informarea pacienților cu privire la toate abordările de tratament după orhidectomie: supraveghere, chimioterapie adjuvantă și disecția ganglionilor limfatici retroperitoneali, inclusiv ratele de recidivă specifice tratamentului, precum și efectele secundare acute și pe termen lung.	Ridicat
Se recomandă supravegherea sau un tratament individualizat pe baza invaziei limfovaskulare.	Ridicat
Se recomandă o cură de cisplatin, etoposid și bleomicină ca alternativă de tratament adjuvant la pacienții cu tumori cu celule germinale non-seminomatoase în stadiul I, dacă pacienții nu sunt dispuși să recurgă sau să adere la programul de supraveghere.	Ridicat

Recomandări pentru un tratament adaptat la risc pentru tumora cu celule germinale seminomatoase în stadiul clinic I pe baza invaziei vasculare	Nivel de încredere
<i>Stadiul IA (pT1, fără invazie vasculară): risc scăzut</i>	
Se recomandă supravegherea dacă pacientul este dispus și capabil să adere.	Ridicat

Se recomandă utilizarea chimioterapiei adjuvante cu o cură de cisplatin, etoposid și bleomicină (BEP) la pacienții cu risc scăzut care nu doresc (sau nu sunt eligibili) să urmeze supravegherea.	Ridicat
Stadiul IB (pT2-pT4): risc ridicat	
Se recomandă utilizarea chimioterapiei adjuvante cu o cură de BEP sau supraveghere și discutarea avantajelor și dezavantajelor.	Ridicat
Se recomandă supravegherea pacienților care nu doresc să urmeze chimioterapie adjuvantă.	Ridicat
Se recomandă disecția ganglionilor limfatici retroperitoneali cu preservarea nervilor (RPLND) numai la pacienți foarte bine selecționați; cei cu contraindicație pentru chimioterapia adjuvantă și care nu doresc să accepte supravegherea.	Ridicat
RPLND primară ar trebui recomandată la bărbații cu teratom postpubertal.	Scăzut

2. Tumori cu celule germinale metastatice

La pacienții în stadiul clinic I (CS I) cu markeri tumorali serici persistent crescuți este necesară o examinare imagistică periodică, inclusiv o examinare US a testiculului contralateral, precum și o examinare IRM/CT a zonelor abdominale și extra-abdominale la 4 săptămâni. Cazurile cu CS I trebuie tratate ca și alte NSGCT metastatice cu chimioterapie. Pacienții cu creșteri stabile marginale ale markerilor pot fi monitorizați inițial și tratați când valorile markerilor cresc sau când examinările imagistice ulterioare indică prezența bolii metastatice.

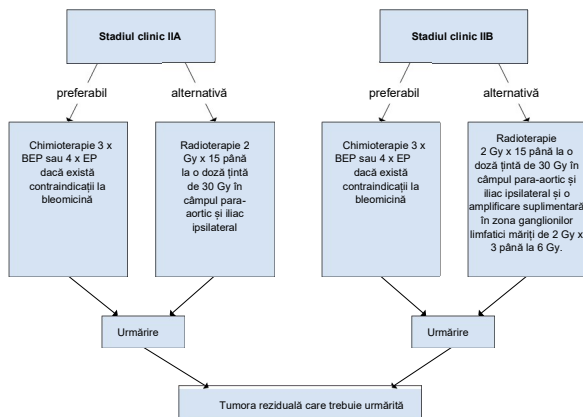
Pacienții cu boală metastatică necesită chimioterapie de inducție (3 sau 4 cicluri de cisplatin, etoposid, bleomicină

(BEP)) în funcție de grupele de prognostic IGCCCG ± intervenția chirurgicală a formațiunilor reziduale.

O excepție de la această regulă este seminomul cu volum redus în stadiul II, care poate fi tratat cu radioterapie (30 Gy) în caz de contraindicație pentru chimioterapie.

În cazul CS IIA NSGCT fără valori crescute ale markerilor tumorali, tratamentul inițial recomandat este disecția ganglionilor limfatici retroperitoneali cu preservarea nervilor (RPLND), cu condiția să fie efectuată de către un chirurg cu experiență dintr-un centru de specialitate. Supravegherea inițială poate fi o opțiune la pacienții cu NSGCT cu markeri normali și ganglioni limfatici echivoci (<2 cm), dar se impune reevaluarea timpurie la șase săptămâni. Dacă leziunea progresează sau nu se remite, aceasta trebuie considerată și tratată ca fiind CS II.

Figura 1: Opțiuni terapeutice la pacienții cu seminom în stadiul clinic IIA și IIB*



* Când ganglionii limfatici retroperitoneali măriți sunt <2 cm

și valorile markerilor sunt normale, tratamentul nu trebuie inițiat decât dacă boala metastatică este neechivocă pe baza biopsiei, a creșterii dimensiunii/numărului ganglionilor sau a creșterii ulterioare a valorii markerilor. BEP = cisplatin, etoposid, bleomicină; EP = etoposid și cisplatin.

Recomandări pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice în timpul chimioterapiei	Nivel de încredere
Analiza beneficiilor și a riscurilor potențiale ale fiecărui pacient în ceea ce privește tromboprofilaxia în timpul chimioterapiei de primă linie la bărbații cu tumori cu celule germinale metastatice.	Scăzut
Evitarea, ori de câte ori este posibil, utilizării dispozitivelor de acces venos central în timpul chimioterapiei de primă linie.	Scăzut

Recomandări pentru tratamentul tumorilor testiculare cu celule germinale metastatice	Nivel de încredere
Tratarea tumorilor cu celule germinale non-seminomatoase cu volum redus (NSGCT) în stadiul IIA/B cu markeri crescuți, ca și în cazul grupului de risc cu prognostic bun sau intermediar IGCCCG, cu trei sau patru cicluri de cisplatin, etoposid, bleomicină (BEP).	Ridicat
Disecția ganglionilor limfatici retroperitoneali cu preservarea nervilor, efectuată de către un chirurg cu experiență dintr-un centru de specialitate, este tratamentul inițial recomandat în NSGCT în stadiu clinic (CS) IIA fără valori crescute ale markerilor tumorali.	Scăzut

La pacienții cu NSGCT cu markeri-negativi cu volum redus (CS IIA <2 cm) ar trebui să fie luată în considerare repetarea stadializării după șase săptămâni, înainte de a lua o decizie finală cu privire la continuarea tratamentului.	Scăzut
---	--------

Tratamentul NSGCT metastatic (stadiul $\geq$ IIC) cu un prognostic intermediar se va efectua cu patru cicluri de BEP standard.	Ridicat
În NSGCT metastatic cu prognostic slab, se recomandă tratarea cu un ciclu de BEP (sau cisplatin, etoposid și ifosfamidă [VIP], în cazurile cu disfuncție pulmonară), apoi evaluarea markerilor tumorali după trei săptămâni. Continuarea aceleiași scheme terapeutice până la un total de patru cicluri cu scăderea favorabilă a markerilor. În cazul scăderii nefavorabile, se recomandă intensificarea chimioterapiei.	Scăzut
Se efectuează rezechția chirurgicală a formațiunilor reziduale vizibile (>1 cm) după chimioterapie pentru NSGCT când nivelurile serice ale markerilor tumorali sunt normale sau în curs de normalizare.	Ridicat
Inițial, se recomandă chimioterapie pe bază de cisplatin, în conformitate cu grupele de prognostic ale IGCCCG, sau, alternativ, radioterapie la pacienții cu seminom în stadiul II A/B și se informează pacientul cu privire la potențialele efecte secundare pe termen lung ale ambelor opțiuni de tratament.	Scăzut
Tratarea seminomului în stadiul IIC și avansat, se realizează cu chimioterapie primară în conformitate cu clasificarea IGCCCG (BEP x 3 în cazul prognosticului bun și BEP x 4 în cazul prognosticului intermediar).	Ridicat

Recidiva după chimioterapie

Tratamentul GCT recidivat după chimioterapie este, de obicei, chimioterapia de salvare. Pentru pacienții la prima recidivă cu caracteristici de prognostic bun – obținerea inițială a unui răspuns complet/remisiune parțială cu markeri negativi și tumoră primară gonadică. Regimurile de elecție sunt patru cicluri cu un regim cu trei medicamente, inclusiv cisplatin și ifosfamidă plus un al treilea medicament: VIP, paclitaxel (TIP) sau, potențial, gemcitabină (GIP). Din cauza riscului potențial de toxicitate hematologică letală, aceste regimuri trebuie utilizate în asociere cu factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF). Pentru pacienții cu factori de prognostic slab (răspuns primar extra-gonadic și/sau răspuns incomplet la chimioterapia de primă linie) și pentru toți pacienții cu recidivă ulterioară (a doua sau mai mult) se recomandă chimioterapia în doze mari cu suport de celule stem autologe.

Urmărire

Scopul principal al urmăririi în primii cinci ani este diagnosticarea oportună a bolii recurente pentru a putea trata pacientul cu intenție curativă cu o terapie cât mai puțin agresivă. Trebuie luați în considerare următorii factori:

- a) Urmărirea trebuie să fie adaptată la fiecare pacient în parte, cu un program acceptabil pentru pacient, clinician și sistemul de sănătate.
- b) Intervalul vizitelor de urmărire și investigațiile clinice care trebuie efectuate la fiecare vizită ar trebui să fie adaptate la riscul de recidivă, în general, precum și la situsurile de recidivă probabile la fiecare pacient.
- c) Când este posibil, se vor depune eforturi pentru a reduce la minimum orice risc asociat cu expunerea la radiații ionizante.
- d) La selectarea testelor, se va ține cont și de riscul crescut de apariție a unei formațiuni maligne secundare (în zona primară și în alte țesuturi care ar fi putut fi expuse la

aceleași substanțe cancerigene sau în cazul cărora există dovezi epidemiologice de risc crescut).

Tabelul 4: Urmărirea minimă recomandată pentru seminomul în stadiul I în supraveghere activă sau după tratament adjuvant (carboplatin sau radioterapie)¹

Modalitate	Anul 1	Anul 2	Anul 3	Anii 4 și 5	După 5 ani
Markeri tumorali ± vizită la medic	de 2 ori	de 2 ori	de 2 ori	O dată	Management ul ulterior în conformitate cu planul de îngrijire a supraviețuitorilor de cancer
Radiografie toracică	-	-	-	-	
Imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) de abdomen și pelvis/tomografie computerizată (CT)	de 2 ori	de 2 ori	O dată la 36 de luni	O dată la 60 de luni	

¹ Recomandări bazate pe rezultatele reuniunii de consens ESMO (European Society for Medical Oncology – Societatea Europeană de Oncologie Medicală) privind tumorile testiculare tip seminomatos și non-seminomatos.

Tabelul 5: Urmărirea minimă recomandată pentru NSGCT în stadiul clinic I în supraveghere activă¹

Modalitate	Anul 1	Anul 2	Anul 3	Anii 4 și 5	După 5 ani
Markeri tumorali ± vizită la medic	de 4 ori*	de 4 ori	de 2 ori	de 1-2 ori	Gestionarea ulterioară în conformitate cu planul de îngrijire a supraviețuitorilor
Radiografie toracică	de 2 ori	de 2 ori	O dată, în cazul LVI+	La 60 de luni pentru LVI+	

Imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) de abdomen și pelvis/tomografie computerizată (CT)	de 2 ori	La 24 de luni**	O dată la 36 de luni***	O dată la 60 de luni***	lor de cancer
--	----------	-----------------	-------------------------	-------------------------	---------------

LVI+ = invazie limfovasculară.

1 Recomandări bazate pe rezultatele reuniunii de consens ESMO privind tumorile testiculare tip seminomatos și non-seminomatos.

** În cazul unui risc ridicat (LVI+), o minoritate de membri ai grupului de consens a recomandat șase vizite.*

*** În cazul unui risc ridicat (LVI+), majoritatea membrilor grupului de consens au recomandat un CT suplimentar la optsprezece luni.*

**** Recomandat de 50% din membrii grupului de consens.*

Tabelul 6: Urmărirea minimă recomandată după tratamentul adjuvant sau remisia completă pentru boala avansată (exclus: prognostic slab și fără remisie)¹

Modalitate	Anul 1	Anul 2	Anul 3	Anii 4 și 5	După 5 ani
Markeri tumorali ± vizită la medic	de 4 ori	de 4 ori	de 2 ori	de 2 ori	Gestionarea ulterioară în conformitate cu planul de îngrijire a supraviețuitorilor de cancer **
Radiografie toracică	de 1-2 ori	O dată	O dată	O dată	
Imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) de abdomen și pelvis/tomografie computerizată (CT)	de 1-2 ori	La 24 de luni	O dată la 36 de luni	O dată la 60 de luni	
CT toracic	de 1-2 ori*	La 24 de luni*	O dată la 36 de luni*	O dată la 60 de luni*	

¹ Recomandări bazate pe rezultatele reuniunii de consens ESMO privind tumorile testiculare tip seminomatos și non-seminomatos.

** În asociere cu CT/IRM de abdomen și pelvis în cazul în care există metastaze pulmonare la momentul diagnosticării.*

*** În caz de teratom în boala reziduală rezecată: se recomandă urmărire uro-oncologică personalizată.*

Calitatea vieții și toxicitatea pe termen lung după vindecare

Pacienții diagnosticați cu GCT au, de obicei, între 18 și 40 de ani la momentul diagnosticului, iar speranța de viață după vindecare se întinde pe mai multe decenii. Înainte de administrarea tratamentului, pacienții trebuie să fie informați despre tipurile cele mai frecvente de toxicitate pe termen lung, care pot fi evitate sau minimizate prin respectarea ghidurilor internaționale.

În timpul urmăririi, pacienții ar trebui să fie examinați și tratați pentru factorii de risc cunoscuți, cum ar fi hipertensiunea, hiperlipidemia și deficitul de testosteron. Când se decide întreruperea urmăririi clinice/imagistice, un plan scris pentru supraviețuitorii cancerului poate fi util, prin care să se abordeze efectele toxice tardive, recomandările privind stilul de viață, riscul de recidivă și urmărirea specifică cancerului.

**Pentru mai multe informații privind toxicitatea pe termen lung și aspectele legate de calitatea vieții, consultați anexa 3, disponibilă online <https://uroweb.org/guidelines/testicular-cancer/publications-appendices>*

Tumori testiculare rare la adulți

Tumorile testiculare rare au o prezentare similară cu cea a GCT și sunt identificate numai după examinarea histopatologică. Acestea sunt clasificate în conformitate cu

clasificarea OMS a tumorilor aparatului urinar și ale organelor genitale masculine.

1. Tumori spermatocitice

Tumorile spermatocitice sunt GCT care nu au legătură cu GCNIS și sunt extrem de rare. În mod normal, nu sunt asociate cu valori crescute ale markerilor și nu pot fi diferențiate de GCT seminomatoase prin examen extemporaneu. Orhidectomia radicală este opțiunea de tratament standard. Boala metastatică este foarte rară și, de obicei, se manifestă la momentul diagnosticului inițial sau la scurt timp după acesta și este asociată cu o supraviețuire limitată.

2. Tumori ale cordonului sexual stromal

Tumorile cordonului sexual stromal sunt al doilea grup de tumori testiculare primare ca incidență după GCT. Acestea sunt rare și un procent foarte mic sunt maligne. Caracteristicile morfologice asociate cu potențialul malign în ambele tipuri includ două sau mai multe din următoarele caracteristici:

- dimensiune >5 cm
- margini infiltrative
- atipie citologică
- 3 sau mai multe figuri mitotice la microscopia cu amplificare mare >10 HPF (*high power field*)
- invazie vasculară
- necroză

Tumori ale celulelor Leydig

Tumorile celulelor Leydig reprezintă aproximativ 4% din tumorile testiculare la adulți. Pot prezenta manifestări hormonale, inclusiv ginecomastie, și rareori sunt însoțite de sindromul Cushing. După chirurgie conservatoare a fost raportată o recidivă locală de 7%. Supraviețuirea bărbaților cu boală metastatică este redusă, dar au fost raportate răspunsuri favorabile la tratamentul chirurgical și sistemic.

Tumori ale celulelor Sertoli

Tumorile celulelor Sertoli reprezintă aproximativ 1% din toate neoplasmele testiculare. Riscul de metastazare este incert. După chirurgie conservatoare a fost raportată o rată de recidivă locală <1%. Rata de supraviețuire a bărbaților cu boală metastatică este redusă, deși s-a raportat ocazional un răspuns favorabil la intervenția chirurgicală.

Tumora cu celule granuloase

Tumorile cu celule granuloase includ variantele adulte și juvenile și sunt extrem de rare, iar potențialul metastatic este neclar. După chirurgie conservatoare a fost raportată o rată de recidivă locală de 5%. Boala metastatică a fost descrisă, deși extrem de rar, doar la cei cu varianta histologică de tip adult. Supraviețuirea bărbaților cu boală metastatică este redusă, deși s-au raportat cazuri rare de răspuns favorabil la tratamentul chirurgical și sistemic.

Grupul de tumori de tip tecoame/fibroame

Aceste tumori provin din stroma parenchimală testiculară sau din tunica albuginea. Acestea par a fi uniform benigne.

Tumori paratesticulare ale epididimului sau ale cordonului spermatic

Majoritatea formațiunilor epididimale sunt afecțiuni chistice sau inflamatorii benigne. Tumorile epididimale solide sunt rare și cuprind numeroase leziuni benigne și neoplazice. Nu se pot oferi recomandări clare în ceea ce privește abordarea chirurgicală, amplexarea rezecției și tratamentul neoadjuvant sau adjuvant.

3. Mezoteliomul tunicii vaginale a testiculului

Mezoteliomul tunicii vaginale a testiculului este o boală rară, dar agresivă. Se recomandă tratamentul local agresiv prin hemiscrotectomie. Nu se poate oferi nicio recomandare clară în ceea ce privește tratamentul adjuvant. În cazul bolii metastatice, supraviețuirea generală mediană este de câteva luni.

Concluzii

Cele mai multe tumori testiculare sunt diagnosticate într-un stadiu incipient. Stadializarea reprezintă baza tratamentului. În urma orhidectomiei, se obțin rate de vindecare excelente pentru aceste stadii incipiente, indiferent de politica de tratament adoptată, deși modelul și ratele de recidivă sunt strâns legate de modalitatea de tratament aleasă. În cazul bolii metastatice, o abordare terapeutică multidisciplinară oferă o supraviețuire acceptabilă. Programele de urmărire ar trebui să fie adaptate la stadializarea inițială și tratamentul inițial.

Conținutul din această scurtă broșură se bazează pe Ghidurile EAU mai cuprinzătoare referitoare la cancerul testicular (ISBN 978-94-92671-19-6), disponibile pe website-ul EAU: <http://www.uroweb.org/guidelines/>.