

TUMORI TESTICOLARI

Epidemiologia e fattori di rischio delle neoplasie testicolari

La frequenza della patologia neoplastica testicolare ha un andamento trimodale: un picco in età infantile (1/100.000 nei maschi sotto i 15 anni), uno in età giovane-adulta (11/100.000 tra i 15 e i 29 anni) ed un picco nell'anziano (1/100.000 all'età di 70 anni). L'incidenza nelle ultime decadi si è dimostrata in aumento, infatti, varia da 1/100.000 in Asia e Africa a 9,2/100.000 in Danimarca. Si stima che ogni anno, in Europa vengano diagnosticati circa 24.000 nuovi casi. In Italia l'incidenza totale è pari a 5,4 per 100.000, con un picco di 10,2 per 100.000 nella fascia di età tra i 15 ed i 39 anni.

Un aspetto molto dibattuto è il riscontro di un aumento dell'incidenza di tale patologia in quasi tutto il mondo negli ultimi 40-50 anni (soprattutto USA, Canada, la maggior parte dei paesi Europei, Australia e Nuova Zelanda). Notevole, tuttavia, è che quasi di pari passo all'aumento dell'incidenza, si sia osservata anche una rilevante riduzione della mortalità.

Vengono considerati fattori di rischio per lo sviluppo di neoplasia testicolare oltre a fattori ambientali e ad abitudini voluttuarie (alimentazione, fumo di sigaretta), anche criptorchidismo, familiarità e/o pregresso tumore testicolare controlaterale, microlitiasi testicolare. Il criptorchidismo, ovvero la mancata discesa di uno o di entrambi i testicoli nella borsa scrotale, è probabilmente il fattore di rischio più noto, con un aumento del rischio di insorgenza di tumore stimato tra le quattro e le otto volte, nel testicolo ritenuto. Il meccanismo per il quale ciò avviene non è ancora ben noto, tuttavia, è stato ipotizzato che la mancata discesa testicolare e la tumorigenesi siano due manifestazioni della stessa patologia e, inoltre, nel testicolo non disceso è stata osservata una compromissione dello sviluppo delle cellule germinali già un anno dopo la nascita. Le condizioni ambientali cui è sottoposto il testicolo criptorchide non sono né fisiologiche né idonee, con ripercussioni sulla fertilità futura e con la possibilità di sviluppo di un carcinoma in situ (e quindi di insorgenza di una neoplasia maligna). Una suscettibilità ereditaria per lo sviluppo di neoplasia testicolare è stata osservata in diversi casi familiari con un rischio di insorgenza aumentato fino a 4 volte in caso di padre affetto dalla stessa patologia o perfino incrementato di 8 volte in caso di fratello affetto. Nel corso degli anni sono stati identificati diversi geni o loci genici che indurrebbero una suscettibilità genetica, ma nessun gene in particolare è stato associato in maniera significativa con l'insorgenza di neoplasia e tale mancata evidenza suggerisce come in realtà la suscettibilità alla patologia sia probabilmente legata al contributo di molteplici geni. Una pregressa neoplasia testicolare può essere considerata come un ulteriore fattore di rischio, in quanto viene osservato un aumentato rischio di insorgenza di neoplasie testicolari nel testicolo controlaterale. Tale aumento risulta massimo nei cinque anni successivi alla prima diagnosi; inoltre, l'età di insorgenza della prima neoplasia sembra modulare questo aumento di rischio, che è maggiore per tumori insorti prima dei 30 anni di età. La presenza di minute aree ipercogene "a cielo stellato" nel parenchima testicolare, condizione nota come microlitiasi, è stata anch'essa associata ad aumentata incidenza di neoplasia. L'eziologia di questa condizione non è nota, ma è stata riscontrata con una prevalenza dello 0.5-6.7% nella popolazione generale. Tuttavia, non tutti gli studi concordano su questo aspetto ed, in effetti, le osservazioni cliniche e i pochi studi longitudinali condotti non sempre hanno rilevato aumenti di incidenza significativi rispetto alla popolazione generale: allo stato attuale, pur essendo una condizione di facile riscontro in pazienti affetti da neoplasia testicolare, non esistono evidenze conclusive che permettano di considerare o di escludere la microlitiasi dai fattori di rischio di insorgenza di tumore testicolare.

Nel 1993 Sharpe and Skakkebaek proposero la cosiddetta Sindrome di Disgenesia Testicolare (TDS), la cui eziologia è legata all'esposizione ad estrogeni ambientali, denominati endocrine disruptors (EDCs) o interferenti endocrini, e ad una suscettibilità genetica a queste sostanze chimiche. La disgenesia testicolare insorge durante il primo periodo dello sviluppo fetale, cioè

durante la formazione del tratto riproduttivo maschile e può indurre criptorchidismo, ipospadia e tumore testicolare. Secondo questa ipotesi, la presenza di estrogeni ambientali determina un'alterazione delle cellule primordiali nella cascata differenziativa spermatogenetica; ciò porta alla formazione di cellule che dopo la nascita possono trasformarsi in maligne ed evolvere in carcinoma in situ. Queste cellule, rimangono quiescenti durante l'infanzia, ma durante la pubertà, in seguito a stimoli endocrini, possono cominciare a replicarsi e diffondere nei tubuli seminiferi. I fattori scatenanti che inducono la trasformazione del CIS in neoplasia ancora non sono noti. L'impregnazione di estrogeni può essere secondaria ad una maggiore assunzione di ormoni o causata da uno sbilancio ormonale endogeno.

Classificazione dei tumori del testicolo

Le neoplasie testicolari ricoprono una vasta gamma di tipi istologici, ripartiti in due grandi categorie: tumori delle cellule germinali, che rappresentano circa il 90-95% delle neoplasie testicolari, e tumori della linea non germinale. La maggior parte di queste neoplasie germinali sono molto aggressive e presentano una rapida e diffusa disseminazione metastatica anche se, con le terapie attualmente disponibili, possono essere curate.

I tumori a cellule germinali del testicolo sono classificati sulla base della presenza di uno solo o di più tipi istologici. Quelli che presentano un unico tipo istologico rappresentano circa il 40% di tutte le neoplasie testicolari; nel restante 60% si osserva una commistione di due o più tipi istologici (tumori misti).

I tumori a cellule germinali del testicolo originano da una neoplasia intratubulare a cellule germinali - *Intra Tubular Germ Cell Neoplasia, ITGCN*. Tale condizione indica una probabilità del 50% che il testicolo sviluppi un tumore invasivo entro 5 anni. Le cellule germinali neoplastiche si differenziano sulla linea gonadica dando origine al seminoma, o si trasformano in una popolazione di cellule totipotenti che maturano nei tumori non seminomatosi. Queste cellule totipotenti possono rimanere anaplastiche, formando quindi carcinoma embrionario, oppure possono differenziarsi in una linea extraembrionaria determinando la formazione di tumori del sacco vitellino o i coriocarcinomi. Il teratoma, invece, deriva dalla differenziazione delle cellule embrionarie carcinomatose lungo la linea dei tre foglietti embrionali.

Le cellule germinali neoplastiche del testicolo spesso secernono ormoni polipeptidici e alcuni enzimi, che possono essere dosati nel sangue. Tali marcatori biologici comprendono l' α -fetoproteina (AFP), la gonadotropina corionica umana (HCG), la fosfatasi alcalina placentare, l'ormone lattogeno placentare e la lattico deidrogenasi (LDH).

I tumori germinali possono avere anche un'origine extragonadica, principalmente nel mediastino, nel retroperitoneo e nella regione pineale-soprascellare. Tali localizzazioni derivano, verosimilmente, dalla migrazione aberrante di cellule germinali, nelle prime fasi dell'embriogenesi, o in alternativa da alcune cellule staminali precursori comuni delle cellule germinali, delle cellule del timo e dei pinealociti.

I tumori non germinali comprendono i tumori dello stroma e dei cordoni sessuali, con riferimento alle cellule stromali specializzate interstiziali, come quelle del Leydig ed alle cellule stromali dei cordoni sessuali delle prime fasi di differenziazione della gonade, come quelle del Sertoli. Sono generalmente benigni, alcuni dei quali capaci di produrre ed immettere in circolo ormoni steroidei. Con estrema rarità dallo stroma connettivo-vascolare possono originare tumori, generalmente benigni, tra cui angiomi, leiomiomi, neurofibromi, che non si diversificano dagli omonimi tumori di altre sedi. Si possono osservare, in casi rari, tumori della rete testis, adenomi o adenocarcinomi. Il testicolo, inoltre, può essere sede di tumori rari degli annessi e dello stroma, (mesoteliomi della vaginale, rabdo- o leiomiosarcomi) o occasionalmente, di tumori metastatici derivanti da carcinomi prostatici o polmonari.

Diagnosi

La diagnosi di una neoplasia testicolare si basa generalmente sul riscontro durante l'esame obiettivo andrologico o all'autopalpazione di una massa testicolare palpabile, unilaterale, non dolente, di consistenza duro-ligneo. Nella pratica clinica è essenziale un attento esame obiettivo generale al fine di evidenziare linfonodi aumentati di volume o masse addominali. Il dolore (scrotale, lombare o ai fianchi) è un sintomo non frequente nelle neoplasie di piccole dimensioni (circa 1/10 dei casi) e pone il sospetto di patologia disseminata. Una piccola percentuale di pazienti, soprattutto in caso di tumori non seminomatosi, può presentare ginecomastia. L'esame di conferma è l'ecografia testicolare che viene raccomandata anche in caso di tumore clinicamente evidente. Tale esame è utile nel dirimere i casi dubbi e nell'indagare il parenchima del testicolo controlaterale. Inoltre, andrebbe sempre effettuata anche in caso di aumento isolato dei marcatori sierici o di masse retroperitoneali o addominali anche in assenza di una massa scrotale evidente.

Frequentemente la diagnosi di neoplasia viene posta dopo il riscontro incidentale di una massa non palpabile, messa in evidenza durante un esame ecografico effettuato per altri motivi (traumi testicolari, indagini di screening per infertilità, varicocele, ecc). Tali masse generalmente sono inferiori ad 1 cm di diametro. Alcuni autori, se la massa riscontrata è inferiore a 5 mm, priva di vascolarizzazione all'ecodoppler e con markers negativi, consigliano il monitoraggio ecografico della lesione ogni 3 mesi o il ricorso ad ulteriori tecniche di imaging per la diagnosi differenziale. La risonanza magnetica (RMN) con somministrazione di gadolinio è spesso utilizzata per dirimere il quadro clinico nei casi in cui l'ecografia non sia conclusiva. Le immagini acquisite, nelle sequenze in T1 e T2, sono generalmente sufficienti a fornire una caratterizzazione della lesione (dimensioni, forma, localizzazione e rapporti con le strutture anatomiche adiacenti, componenti necrotiche).

La tomografia computerizzata (TC) con mezzo di contrasto iodato trova invece la sua indicazione nei casi in cui la RMN non sia praticabile (claustrofobia, protesi metalliche) e nella stadiazione iniziale della patologia, in quanto in grado di identificare con chiarezza la compromissione di linfonodi retroperitoneali e paraaortici, e le eventuali metastasi epatiche e polmonari.

La tomografia ad emissione di positroni (PET)/TC con somministrazione di ^{18}F -fluorodesossiglucosio ha indicazioni limitate alla valutazione delle masse residue dopo le terapie e nella malattia metastatica.

I marcatori sierici come AFP, hCG e LDH sono molto utilizzati come fattore prognostico, nello staging e come ausilio nella diagnosi. Un loro incremento può essere indicativo di una neoplasia testicolare, ma la loro assenza non è in grado di escluderlo. Tuttavia andrebbero sempre eseguiti in pratica clinica, data la loro utilità nel follow up. Infatti una loro eventuale persistenza o ricomparsa dopo l'escissione del testicolo indica con certezza la persistenza o la ricomparsa della patologia.

Trattamento chirurgico e stadiazione

I pazienti con massa testicolare sospetta per neoplasia sono candidati all'intervento chirurgico di orchifunicolectomia effettuata dopo esplorazione inguinale ed esterizzazione del testicolo e della sua tunica, il che è allo stesso tempo un intervento diagnostico, di stadiazione e curativo limitatamente a piccole lesioni. L'orchietomia inguinale radicale, usando un'incisione inguinale con iniziale legatura del funicolo spermatico fino all'anello inguinale interno, riduce al minimo le recidive locali e la diffusione linfatica anomala. L'orchietomia trans-scrotale è controindicata, perché lascia intatto il tratto inguinale del funicolo spermatico (dall'anello esterno all'interno) e predispone il paziente allo sviluppo di metastasi sulla cute dello scroto ed ai linfonodi inguinali e pelvici (causate dallo sviluppo di un alterato drenaggio linfatico verso i linfonodi inguinali e pelvici). Se la diagnosi è dubbia, può essere effettuata la semplice enucleazione/biopsia della

lesione per effettuare l'esame istologico che sarà poi dirimente per procedere all'orchifunicolectomia in un secondo tempo in caso di conferma di malignità. In caso di neoplasia sincrona o metacrona al testicolo controlaterale è accettabile effettuare la semplice enucleazione della lesione nel tentativo di preservare la funzionalità dell'organo nel paziente monorchide, purché si rispettino i criteri di radicalità chirurgica.

Il sistema di stadiazione maggiormente utilizzato è il TNM. Inoltre, integrando le informazioni provenienti dall'esame istologico definitivo (istotipo), dagli studi di imaging (lesioni ripetitive a distanza e loro localizzazione), andamento dei marcatori tumorali pre e post intervento chirurgico e pre chemio/radioterapia è possibile categorizzare i pazienti in classi prognostiche (buona, intermedia e cattiva prognosi).

pT Tumore primitivo	
pTx	Tumore primitivo non riscontrato
pT0	Non evidenza di tumore primitivo
pTis	Tumore intratubulare
pT1	Tumore limitato al testicolo e all'epididimo senza invasione vascolare; o tumore con invasione della tunica albuginea ma non la tunica vaginale
pT2	Tumore limitato al testicolo e all'epididimo con invasione vascolare; o tumore con estensione alla tunica vaginale
pT3	Tumore invadente il cordone spermatico
pT4	Tumore invadente lo scroto
pN Linfonodi loco-regionali	
pNx	Linfonodi loco-regionali non valutati
pN0	Non metastasi linfonodali
pN1	Singola o multiple metastasi linfonodali ≤2 cm
pN2	Singola o multiple metastasi linfonodali >2 cm e ≤5 cm
pN3	Singola o multiple metastasi linfonodali > 5 cm
M Metastasi a distanza	
Mx	Metastasi a distanza non valutate
M0	No metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza

Terapia dei tumori testicolari

Attualmente la prognosi dei pazienti con tumore testicolare è notevolmente migliorata. Infatti, nel 1970 la sopravvivenza media di questi pazienti era soltanto del 10%, mentre già dal 1990 ha superato il 90%. Questo miglioramento è da attribuire ai notevoli progressi diagnostici e chirurgici nonché a nuovi protocolli radioterapici e farmacologici a cui i tumori testicolari, sono

particolarmente sensibili. I diversi istotipi della neoplasia testicolare mostrano differenti risposte in funzione della terapia. Inoltre, è importante sottolineare che anche quando i pazienti presentano metastasi diffuse alla diagnosi, dovrebbero essere trattati, perché suscettibili di guarigione.

In pazienti affetti da seminoma di stadio I, si rileva la presenza di metastasi subcliniche (soprattutto retroperitoneali) nel 15-20% dei casi. In caso di massa tumorale <4cm ed assenza di invasione della rete testis (pazienti a basso rischio) il tasso di recidiva della patologia è di circa il 6%, in caso di sola sorveglianza. In questa piccola percentuale di pazienti è possibile effettuare chemioterapia o radioterapia con intento curativo. Nel complesso, questo tipo di approccio, permette di raggiungere tassi di sopravvivenza del 97-100% in centri specializzati, pur con la necessità di un follow up più stringente per almeno 5 anni dall'orchietomia. Come alternativa è possibile effettuare una terapia adiuvante con uno o due cicli di carboplatino AUC 7 o con radioterapia alle dosi di 20-24 Gy focalizzata sui linfonodi paraortici ed iliaci. Entrambe le opzioni riducono ulteriormente i tassi di recidiva a circa l'1-3%.

Per quanto riguarda i tumori non seminomatosi di stadio I, in oltre il 30% dei casi sono presenti metastasi subcliniche. Queste causeranno una recidiva in caso di atteggiamento conservativo (solo orchifunicolectomia e sorveglianza clinica), che potrebbe manifestarsi anche come una massa addominale di grandi dimensioni, nonostante uno stretto follow up. Circa 4/5 di questi pazienti avranno una recidiva già entro il primo anno dall'intervento, il 12% entro il secondo anno ed il 6% entro il terzo. Per tale motivo, in questi istotipi, viene effettuata una terapia adiuvante a base di cisplatino, bleomicina ed etoposide, per due o tre cicli complessivi, in grado di abbattere il tasso di recidive attorno al 3%. La radioterapia non viene presa in considerazione in prima istanza a causa della ridotta radiosensibilità di questi istotipi. In alcuni casi, soprattutto per esigenze legate a radicalità chirurgica, viene effettuata la dissezione dei linfonodi retroperitoneali. Questo intervento, spesso gravato da complicanze, non si è dimostrato superiore alla chemioterapia (PEB), tuttavia in associazione ad almeno due cicli di PEB ha ridotto i tassi di recidiva ad un livello <2%.

Per quanto riguarda lo stadio avanzato di patologia, il trattamento post orchietomia è più intenso. Mantenendo la differenziazione tra tumori seminomatosi e non, i primi essendo notevolmente più radiosensibili sono trattati di preferenza con sedute radioterapiche ad alta dose (30-36 Gy) sul distretto paraortico ed iliaco ed eventualmente nelle altre sedi di metastasi linfonodali. In alternativa o in associazione al trattamento radiante, può essere utilizzata la chemioterapia per ridurre il tasso di recidiva negli stadi ad alto rischio (IIB). I tumori non seminomatosi, invece, sono generalmente trattati con tre-quattro cicli di chemioterapia (PEB). Nei casi in cui si riscontrino livelli di markers tumorali persistentemente elevati, si può preferire la dissezione dei linfonodi retroperitoneali se, dopo breve osservazione clinica, le lesioni residue rimangono stabili o risultano in crescita, riservando un atteggiamento più conservativo solo nel caso in cui, dopo 6 settimane, gli eventuali residui non mostrino caratteristiche di malignità.

Bibliografia

- Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al: EAU Guidelines on Testicular Cancer : 2011 Update. 2011; **60**: 304–319.
- Albers P, Bokemeyer C, Martin C, et al: The Contemporary Role of Chemotherapy for Advanced Testis Cancer : A Systematic Review of the Literature. 2012; **61**: 1212–1221.
- Manecksha RP and Fitzpatrick JM: BJUI Epidemiology of testicular cancer. 2009: 1329–1333.
- Nigam M and Aschebrook B: Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. World J. Urol. 2015: 623–631. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-014-1361-y>.

- Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, et al: Surveillance or Adjuvant Treatment With Chemotherapy or Radiotherapy in Stage I Seminoma : A Systematic Review and Meta-Analysis of 13 Studies. *Clin. Genitourin. Cancer* 2015; **13**: 428–434. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2015.04.005>.
- Secil M, Altay C and Basara I: State of the art in germ cell tumor imaging. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 2015: 1–9. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.06.017>.