

CANCERUL DE TESTICUL – SUCCESUL TERAPIEI MULTIMODALE

L. Miron, M. Marinca
Disciplina de Oncologie
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

TESTICULAR CANCER – THE SUCCESS OF MULTIMODAL THERAPY (Abstract): Testicular neoplasia constitutes a chapter of particular interest in oncology, given its increased curability in comparison with most solid tumors. Early diagnosis is important because it allows the patients to be treated in the first stages of the disease, in which morbidity associated with therapy is minimal, and increased survival represents certitude. The medical staff, as well as the general population, must be advised upon suggestive signs and symptoms, and also on the imaging characteristics of such cancers (ultrasound and CAT scans being in the spotlight), so that the period of time until confirmation of the diagnosis (by pathology exam) – which in turn influences therapy decision – is obtained may be as short as possible. Surgery represents a very important component of multimodal therapeutic strategy for patients diagnosed with testicular cancer, both for low/volume tumors and for the more advanced stages of disease. Surgical interventions (orchietomy, retroperitoneal lymph node resection with or without sympathetic nerve preservation, resection of singular metastases) contribute decisively to the high percentage of long term cures, and can play a role in increasing the survival of patients with chemoresistant metastatic disease. Chemotherapy is mandatory in the treatment of locally advanced and metastatic seminomatous germ cell tumors (GCT). This may be seen also as an option to annihilate possible pathology diagnostic errors (mostly due to lack of tumor marker dosing) which determine a non-seminomatous GCT to be treated as a seminoma, thus greatly diminishing therapeutic efficacy. There are several chemotherapeutic agents with extremely efficient activity on seminomatous testicular tumors, but the etoposide/cisplatin protocol remains still the gold standard. Non-seminomatous GCTs have a lesser response to chemotherapy and therefore a higher relapse rate and a poorer prognosis.

KEYWORDS: TESTICULAR CANCER, CURABILITY, MULTIMODAL THERAPY

Correspondență: lucmir@mail.dntis.ro, m_marinca@yahoo.com

INTRODUCERE

Tumorile germinale testiculare (TGT) sunt cancere puțin frecvente (1% din toate cancerurile masculine). Prezintă un profil epidemiologic unic pentru tumorile solide, cu un maxim de incidență la 25-35 ani și un profil distinctiv rasial și geografic: incidență crescută la populația caucaziană a nordului Europei și în Statele Unite (risc de apariție de 1 la 400 persoane). Incidența brută a TGT în Europa este de 4,8/100.000/an, iar mortalitatea de 0,35/100.000/an. Circa 60% din aceste cancere sunt non-seminomatoase sau mixte, 2-3% se prezintă ca tumori bilaterale. [1]

Incidența TGT a crescut constant în secolul XX (15-20% la fiecare 5 ani). Motivația creșterii incidenței cancerului de testicul nu este cunoscută, dar frecvent se invocă ipoteza creșterii nivelelor componentelor endogene sau exogene de estrogeni ce afectează testiculul embrionar. Supraviețuirea la 5 ani a crescut spectaculos de la 63% în 1960 la 93% în prezent (Statele Unite). Această ameliorare este datorată protocoalelor moderne de chimioterapie (CHT) pe bază de cisplatin, chirurgiei retroperitoneale și progreselor imagisticii (computer tomografie).

Aproximativ 90-95% dintre pacienți se prezintă cu TGT primare și 10% sunt diagnosticați cu boală metastatică sau în situații în care tumora primară testiculară este ocultă sau a regresat.

Trebuie de la început subliniat că un examen clinic atent rămâne cea mai bună metodă diagnostică, iar evaluarea imagistică are un rol limitat în depistarea cancerului testicular. Examenul anatomo-patologic al piesei de orhiectomie (cale de abord inghinală, testicul întreg) deține un rol central în stabilirea diagnosticului de certitudine, a apartenenței tumorii la unul

dintre cele două tipuri histologice majore și în stadializare, reprezentând în consecință un factor prognostic independent de importanță capitală. [2]

CONDUITA TERAPEUTICĂ ÎN TUMORILE GERMINALE TESTICULARE

Tratamentul neoplasmelor testiculare asociază intervenții chirurgicale cu chimioterapia și în unele cazuri cu radioterapia. Succesele terapeutice în aceste cancere s-au concretizat în creșterea impresionantă a supraviețuirii pacienților, de la 60% în 1960 la peste 90% după 1990. [3]

Această ameliorare a fost posibilă odată cu progresele determinate de recunoașterea rolului examenului histopatologic coroborat cu evaluarea nivelului seric al markerilor tumorali, de introducerea chimioterapiei cu cisplatin, de rafinarea tehnicilor chirurgicale și de utilizarea unei aparatului de radioterapie din ce în ce mai performante. [4]

1. Rolul chirurgiei în cancerul testicular

Chirurgia este o parte integrantă a diagnosticului și tratamentului cancerelor testiculare. Tratamentul chirurgical al leziunilor tumorale este orientat spre două ținte principale:

a) tumora testiculară – necesită orhiectomie radicală; aceasta constă în ablația în bloc a întregului testicul, a vaginalei și a cordonului testicular atât în scop diagnostic (confirmarea histopatologică a naturii maligne și stadializarea) cât și terapeutic (înlăturarea definitivă și completă a leziunii primare).

b) metastazele ganglionare retroperitoneale – pot fi obiectul unei limfadenectomii, cu același triplu scop: diagnostic, stadializarea bolii și terapeutic (controlul evoluției tumorale retroperitoneale).

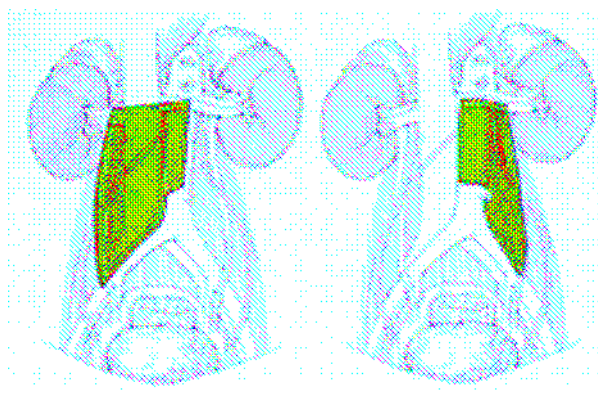


Fig. 1 Modele de disecție a adenopatiilor retroperitoneale pentru un neoplasm testicular primar:

A. drept; B. stâng

Orhiectomia inghinală radicală joacă un rol esențial în diagnosticul și tratamentul tumorilor germinale testiculare (TGT), fiind asociată cu o morbiditate minimă și lipsită de mortalitate. Orhiectomia pe cale inghinală rămâne un gest obligatoriu în fața oricărei formațiuni tumorale testiculare, ce asigură diagnosticul și în același timp controlul local la aproape 100% din pacienții cu cancer testicular, și chiar vindecarea pentru unii dintre aceștia. Ca prim gest terapeutic, trebuie precedată și urmată întotdeauna de evaluarea nivelurilor markerilor tumorali (AFP, HCG și LDH). [5]

În ceea ce privește rolul și tehnica celei de a doua intervenții chirurgicale majore în cancerul testicular – limfadenectomia retroperitoneală (LR) – persistă concepții și controverse ce au evoluat continuu în ultimii 20 de ani. Tradițional, LR presupune disecția țesutului

limfoganglionar de la nivelul ariilor suprarenale la bifurcația arterei iliace comune, de la un ureter la celălalt, fiind o procedură radicală, care sacrifică filetele nervoase simpatice eferente odată cu înlăturarea „în bloc” a țesutului limfatic (Fig. 1). Din acest motiv, anejacularea / ejacularea retrogradă și infertilitatea reprezintă principalele sechele postoperatorii, care diminuează considerabil calitatea vieții acestor pacienți și le compromit uneori complianța la tratament, și în consecință rezultatele terapeutice.

În prezent, dezvoltarea tehnicilor de nerve-sparing a permis reducerea semnificativă a apariției acestor complicații. Pentru că este o intervenție laborioasă, de multe ori riscantă, LR necesită o pregătire și o experiență deosebită din partea chirurgului.

Rezultatele practicării chirurgiei „de salvare” la cei cu boală retroperitoneală cu metastaze viscerale și valori crescute ale markerilor tumorali după CHT sunt pozitive în termenii supraviețuirii pe termen lung. Mai multe studii au confirmat necesitatea de a se rezeca toate sediile cu boală reziduală după CHT (plămân, mediastin, retroperitoneu), dacă acest lucru este posibil, pentru că există în aproximativ 30% din cazuri o discordanță între evidențele histologice ale materialului rezecat și tumora primară. [6]

2. Rolul radioterapiei în cancerul testicular

Radioterapia (RT) a constituit singura modalitate terapeutică în formele avansate de cancer testicular până în anii '70. Astăzi, rolul RT este uneori controversat și oricum limitat, datorită pe de o parte rezultatelor foarte bune obținute de chimioterapia sistemică și disecția ganglionară retroperitoneală, dar și efectelor secundare tardive după iradierea pe câmpuri largi abdominale [7]. Radiosensibilitatea cancerelor testiculare depinde de tipul histologic: aceasta este satisfăcătoare pentru seminoame și modestă pentru tumorile non-seminomatoase.

RT (fascicule de fotoni cu energie înaltă) rămâne tratamentul de elecție al seminoamelor pure în stadiile I, IIA și IIB (stadializarea TNM - 2002) atât în scop profilactic (tumoră limitată la testicul), cât și în scop terapeutic, când există probele imagistice ale unor metastaze ganglionare.

3. Rolul chimioterapiei în cancerul testicular

Tumorile germinale maligne testiculare sunt un model de boală neoplazică curabilă prin chimioterapie (CHT) chiar și în stadii avansate. Chimioterapia TGNS reprezintă una din cele mai incitante și pline de succes istorii ale oncologiei moderne. Dezvoltarea CHT în ultimele două decade a permis ameliorarea spectaculoasă a supraviețuirii în cancerul testicular.

Citostaticele cele mai active în monochimioterapia cancerelor testiculare sunt: cisplatin (CDDP), carboplatin, vinblastina (VBL), bleomicina (BLM), etoposid (VP-16), ifosfamida (IFM), actinomicina D (AMD), ciclofosfamida (CTX) și paclitaxel; acestea sunt capabile să producă remisiuni complete (RC) în 30-50% din cazuri. Doxorubicina/epirubicina și vincristina sunt mai puțin active, răspunsurile obținute fiind mai mici de 20% din cazuri. [1]

STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN CANCERELE TESTICULARE

1. Tratamentul neoplaziei germinale intratubulare (ITGCN)

Aproximativ 5% dintre bărbații cu cancer testicular au ITGCN la nivelul testiculului controlateral. (8) În 50% dintre aceste cazuri, ITGCN progresează, în interval de 5 ani, spre boală invazivă. Urmărirea riguroasă este o opțiune teoretic viabilă de management, dar se consideră că, în final, aproape toate cazurile vor evolua spre boală invazivă.

Chimioterapia nu este eficientă în ITGCN; polichimioterapia pe bază de cisplatin determină dispariția temporară a ITGCN din testiculul controlateral, dar rata de recurență ulterioară este mare (riscul cumulativ la 5 ani și la 10 ani este estimat la 21% și, respectiv, 42%) [9]

Radioterapia (RT) este tratamentul de elecție pentru ITGCN controlaterală. Dozele mici de radiații (13-20 Gy) pot eradica ITGCN, prezervând în cea mai mare parte funcția celulelor Leydig. Rezultatul este dispariția celulelor germinale din testiculul restant, dar, oricum, cea mai mare parte a bărbaților cu ITGCN sunt deja infertili [10,11]. Ocazional, după 18-20 Gy se produce afectarea producerii de androgeni, cu deficit clinic la 20-25% dintre bărbați. Există dovezi în favoarea faptului că administrarea unor doze mai mici de iradiere (ex.: 13 Gy) poate avea o eficacitate egală în eradicarea celulelor germinale, cu prezervarea secreției de androgeni [12].

Tabel I. Protocoalele de chimioterapie primară active în cancerul testicular

BEP	Cel mai utilizat și mai eficient protocol în TGT !
Bleomicină (BLM)	30 mg/m ² (30.000 UI/m ²) I.V. zilele 1, 8, 15
Etoposid (VP-16)	100 mg/m ² I.V. zilele 1-5
Cisplatin (C-DDP)	20 mg/m ² I.V. zilele 1-5 sau 50 mg/m ² zilele 1-2
Ciclurile se repetă la 21 zile, 3 cicluri în formele de prognostic bun și 4 cicluri în cele cu prognostic nefavorabil.	
PVB (Einhorn)	Este inferior regimului BEP !
Cisplatin	20 mg/m ² I.V. perfuzie scurtă zilele 1-5, la fiecare 3 săptămâni
Vinblastină	6 mg/m ² I.V. zilele 1+2 la fiecare 3 săptămâni, în total 5 administrări
Bleomicină	30 mg/m ² I.V., 12 săptămâni începând din ziua 2 (apoi 9, 16 etc.)
VAB-6	Se administrează 3 cicluri la 4 săptămâni interval.
Vinblastină	4 mg/m ² I.V. ziua 1
Ciclofosamidă	600 mg/m ² I.V. ziua 1
Bleomicină	30 mg I.V. în bolus ziua 1
Bleomicină*	20 mg/m ² I.V. perfuzie continuă zilele 1-3
Cisplatin	120 mg/m ² I.V. ziua 4

* nu se administrează în ciclul al treilea

2. Tratamentul tumorilor germinale seminomatoase

a. Stadiul I prezintă o rată de vindecare de peste 95%.

Orhiectomia pe cale inghinală reprezintă primul gest terapeutic, putând determina vindecarea a 80% din pacienți chiar fără tratament adjuvant [13].

Radioterapia profilactică (doze totale de 25-30 Gy în 15 fracții) a ganglionilor retroperitoneali este recomandată chiar și atunci când examenul CT nu atestă invazia acestora, deoarece circa 15% din acești pacienți prezintă metastaze ganglionare oculte, ce pot fi vindecate prin RT. Studii de fază II sugerează că rezultate similare pot fi obținute cu un singur ciclu de carboplatin în adjuvanță, cu toxicitate mai redusă. Ratele de recidivă (în afara câmpului de iradiere) sunt de aproximativ 15% la 3 ani după orhiectomie și 3-4% după RT retroperitoneală.

Supravegherea atentă periodică, fără tratament, a fost utilizată ca alternativă de management în stadiul I de tumori seminomatoase, dar este mai dificilă decât în cazul tumorilor non-seminomatoase, deoarece nu există un marker eficient disponibil pentru urmărirea evoluției neoplaziei. Se va efectua o radiografie toracică și o examinare clinică la 1 lună și apoi la 3 luni, timp de 2 ani, ulterior la 6 luni până la 5 ani.

b. Stadiul II este împărțit pentru planificarea tratamentului și prognostic în boală voluminoasă (tumori mai mari de 5 cm la examenul CT) și nevoluminoasă.

Opțiunile de tratament sunt:

- la pacienții cu tumori de mici dimensiuni – orhiectomia inghinală radicală urmată de iradierea ganglionilor limfatici retroperitoneali și ganglionilor pelvini homolaterali. Evidențele favorizează omisiunea RT profilactice a mediastinului și gâtului. Iradierea ganglionilor limfatici iliaci homolaterali nu este necesară.

- la pacienții cu mase tumorale voluminoase – orhiectomia inghinală urmată de CHT combinată (regimuri pe bază de cisplatin), sau iradierea ganglionilor limfatici abdomino-pelvini. Procentul de recădere este mai mare după RT tumorilor voluminoase, de aceea unii autori recomandă CHT primară pentru pacienții cu boală voluminoasă (5-10 cm). Persistă controversa dacă orice masă reziduală prezentă la terminarea CHT ar trebui să fie iradiată empiric, sau dacă masele > 3 cm ar trebui rezecate. [14]

Stadiile II de prognostic bun includ toate tumorile testiculare cu afectare retroperitoneală în care ganglionii măsoară mai puțin de 5 cm în diametrul maxim transvers (stadiile IIA și IIB). În aceste situații RT se efectuează pe ganglionii para-aortici homo- și contro-laterali (câmp de iradiere tip “dog leg”); se administrează și o suplimentare (boost) de 5-7,5 Gy. RT trebuie încă considerată ca un tratament eficace în stadiile IIB (rate de recidivă de 12%). CHT se va efectua ca în stadiul IIC (vezi mai jos), fiind o alternativă activă (vindecă 70-80% din pacienți).

Seminoamele în stadiile II afectează testiculul și ganglionii para-aortici retroperitoneali. Riscul de recidivă este mai crescut (peste 35%) când sunt afectați > 5 ganglioni, când mai mulți ganglioni au dimensiuni de > 2 cm sau când există invazie extraperitoneală (boală voluminoasă) [15].

Mai mult, volumul de iradiere ar trebui să fie prea mare și ar trebui să includă parenchim hepatic și renal, contribuind la toxicitatea crescută. La acești pacienți se recomandă asocierea CHT cu protocol **EP** (4 cicluri) ± bleomicină (**BEP** – 3 cicluri); bleomicina poate fi omisă la pacienții < 40 ani sau la cei cu disfuncții pulmonare sau cu risc crescut de pneumonite.

c. Stadiile III și IV sunt de obicei curabile. Opțiunea standard de tratament este orhiectomia inghinală radicală, urmată de polichimioterapie [16].

La pacienții cu seminom, masele reziduale după CHT, deși persistente, sunt deseori fibrotice; din acest motiv, limfadenectomia nu este la fel de frecvent luată în discuție în tratamentul tumorilor reziduale după CHT, precum în cazul TGNS. Mase discrete/mari (> 3 cm) pot conține însă seminom rezidual ce va necesita terapie suplimentară. Totuși, s-a comunicat că mărimea masei reziduale nu se corelează bine cu boala activă reziduală, că majoritatea maselor reziduale nu cresc, și că evaluarea frecventă prin markeri și examen CT este o opțiune viabilă chiar și când masa reziduală este ≥ 3 cm.

Tabel II. Probabilitatea de existență a bolii reziduale după CHT în tumorile seminomatoase

Mărime tumoră	% rezecție completă	% cancer
> 3 cm	78	30
< 3 cm	40	15

Combinările chimioterapice recomandate actual includ protocolele: **BEP** (3 cicluri) sau **EP** (4 cicluri – la pacienții cu prognostic bun – reprezintă standardul de tratament actual).

Alte protocole par să producă supraviețuiri similare, dar sunt mai puțin utilizate în mod obișnuit în clinică: **PVB** (cisplatin + vinblastină + bleomicină) sau **VIP** (etoposid + ifosfamidă + cisplatin)

3. Tratamentul tumorilor germinale testiculare non-seminomatoase

a. Stadiile limitate de boală (stadiul I clinic)

1/3 din pacienții cu cancer testicular se prezintă în stadiul I de boală. Definiția stadiului I este: neoplasm testicular diagnosticat histologic postorhiectomie, valori normale ale markerilor tumorali, explorări imagistice normale. Deși incluși inițial în stadiul I, 20-30% dintre pacienți se prezintă cu metastaze ganglionare retroperitoneale la momentul explorării chirurgicale.

Tabel III. Strategia terapeutică în seminoamele pure

Stadiu	Opțiuni terapeutice
I	Supraveghere atentă RT pe ganglionii subdiafragmatici (eventual DT reduse - 25Gy) CHT adjuvantă (carboplatin sau BEP x 2 cicluri)
II	CHT (BEP) x 4 cicluri RT pe ganglionii la care nu s-a obținut remisiunea completă imagistică
III	RT radicală pe ganglionii retroperitoneali CHT (BEP) x 4 cicluri Chirurgie ?

Nu există încă un consens în privința unui model prognostic unic care să fie capabil de a distinge între stadiile I de TGNS cu risc crescut și cu risc scăzut. Prezența embolilor tumorali în vasele tumorii primare la examenul histologic este recunoscută ca fiind cel mai important factor predictiv independent. Pentru recidivă, prezența carcinomului embrionar în tumora primară, absența teratomului/elementelor viteline (yolk-sac), nivele normale ale AFP la momentul diagnosticului și expresia Ki67 au valoare prognostică în mai multe studii. [17]

TGNS sunt apreciate ca fiind radiorezistente. Alegerea tratamentului depinde atât de tipul histologic cât și de concentrațiile markerilor tumorali. În majoritatea țărilor europene, după orhiectomie se discută trei opțiuni terapeutice: **a.** disecția ganglionilor retroperitoneali (\pm tehnici de nerve-sparing), **b.** CHT adjuvantă, **c.** supravegherea periodică riguroasă.

Limfadenectomia – în TGNS în stadiile I, cea mai frecventă opțiune rămâne disecția ganglionilor retroperitoneali pe baza datelor furnizate de tehnicile de identificare a drenajului limfatic specific pentru tumorile testiculare. Această procedură are nu numai un rol prognostic, ci și terapeutic, determinând vindecarea la 50% din pacienții cu TGNS cu afectare retroperitoneală. Efectele secundare majore sunt ejacularea retrogradă și infertilitatea funcțională la pacienții tineri, prin sacrificarea filetelor nervoase simpatice postganglionare. Tehnicile chirurgicale de conservare a acestor filete dezvoltate în anii '80 au eliminat practic aceste inconveniente.

Pacienții cu stadii I TGNS pot fi împărțiți în trei grupe prognostice: cu risc scăzut (pacienții cu teratom matur și fără invazie vasculară), cu risc intermediar (cu teratom matur și invazie vasculară) și cu risc crescut (fără teratom matur și cu invazie vasculară). Ratele de recidivă în aceste trei grupe sunt de 0%, 29% și respectiv 69%. Modelul prognostic imaginat de aceste grupe identifică un subgrup cu risc foarte redus de recidivă (15-20%) , ce ar reprezenta 1/3 din pacienții cu TGNS în stadiul I și ar putea fi cu succes tratat numai prin supraveghere strictă. La pacienții cu risc crescut, disecția ganglionară retroperitoneală determină reducerea riscului de recidivă cu 23%, în timp ce asocierea a două cicluri tip BEP a redus acest risc până la 3-4%.

Supravegherea periodică riguroasă este o altă opțiune în stadiul I TGNS, ratele de recidivă putând ajunge însă până la 30%. Timpul mediu până la recidivă este de 5-6 luni, dar la 10% din pacienți survine recidiva tardivă (la 2 ani după orhiectomie); cel mai frecvent sediu este retroperitoneul (61%), metastazele pulmonare survin la 25% din cazuri și 4% din pacienții cu recidivă prezintă markeri negativi [18]. Creșterea valorii markerilor tumorali serici poate surveni în circa 2/3 din cazuri și poate reprezenta singura evidență a bolii la 20% din pacienți. Prin CHT se pot obține rate importante de vindecare la pacienții cu recidivă.

Deși au fost identificați și alți factori prognostici în diferite modele, cei mai puternici factori predictivi ai metastazării oculte în stadiile I TGNS rămân volumul tumoral crescut de carcinom embrionar și prezența invaziei vasculare/limfatice.

Chimioterapia adjuvantă a fost sugerată ca a treia alternativă la acești pacienți. La pacienții cu factori de risc nefavorabili, administrarea a 2 cicluri BEP este pe cale să devină conduita standard actuală, dar ținând cont și de evoluția tehnicilor operatorii de conservare a nervilor simpatici, avantajele CHT asupra primelor două opțiuni terapeutice nu sunt totuși clare. Deși această modalitate evită riscurile LR și durata terapiei este scurtă, pacienții rămân expuși la toxicitatea imediată/tardivă a CHT.

b. Tratamentul stadiilor II de boală (loco-regională)

Tratamentul în stadiul II (ganglioni lomboaortici sub 10 cm în diametru) a fost până recent exclusiv chirurgical (ablația bilaterală a ganglionilor lomboaortici), însă 50% din pacienți dezvoltau ulterior metastaze, iar 30% înregistrau anejaculare. Introducerea unei CHT eficace a determinat diferențierea atitudinii terapeutice în acest stadiu. Se recomandă ca la pacienții cu boală metastatică retroperitoneală, cu dimensiuni > 3 cm să se administreze CHT inițială (4 EP sau 3 BEP), urmată de LR dacă există boală reziduală radiografic. Pacienții cu adenopatii < 5 cm trebuie tratați inițial chirurgical (LR). [15]

Pacienții cu TGNS în stadiul II care nu pot beneficia de o rezecție completă a ganglionilor retroperitoneali sau care prezintă valori crescute ale markerilor tumorali după LR vor fi tratați în același mod ca pacienții cu stadiul III de boală.

c. Tratamentul stadiilor diseminate de boală (III și IV)

Peste o treime din pacienții cu TGNS se prezintă în stadii diseminate de boală. Cele mai frecvente sedii ale metastazelor sunt: plămânii, ficatul, osul și creierul. Acești pacienți constituie un grup heterogen, fiind împărțiți în 2 categorii:

- cu factori prognostici favorabili (boală minimă / moderată)
- cu factori prognostici nefavorabili (boală avansată).
 - Tratamentul bolii de prognostic favorabil

Ratele de vindecare predictibile în acest grup de pacienți sunt de peste 90% cu CHT și eventuala rezecție chirurgicală a bolii reziduale. Introducerea cisplatin în asociațiile de CHT, la sfârșitul anilor '70, a determinat ameliorarea spectaculoasă a ratelor de răspuns și de vindecare și a modificat prognosticul tumorilor germinale.

Studiile clinice inițiale identificaseră ca eficace combinațiile cu cisplatin, vinblastină, bleomicină/dactinomycină și ciclofosamidă. Terapia de menținere a fost eliminată și vinblastina a fost înlocuită cu etoposid [19].

În ciuda faptului că majoritatea pacienților sunt vindecați, efectele secundare determinate de chimioterapie sunt uneori importante și trebuie avute în permanență în vedere, în special la pacienții tineri. Efectele secundare ale cisplatin includ insuficiența renală, ototoxicitatea și neuropatia. Chiar și cu o bună hidratare, utilizarea cisplatin tinde să determine leziuni renale cu diminuarea filtrării glomerulare la circa 25% din pacienți.

Bleomicina poate determina de asemenea un număr de efecte secundare (rash cutanat, reacții alergice, pneumonită) conducând la letalitate la 2-3% din pacienți. Asociațiile cu bleomicină posedă un potențial redus, dar posibil, de a determina fenomen Raynaud, fibroză pulmonară și decese subite. De aceea, doza totală maximă de bleomicină nu trebuie să depășească 270 mg/m².

Tratamentul standard actual în TGNS testiculare constă din 4 cure BEP; un singur studiu a comparat 3 cu 4 cicluri BEP la pacienții cu prognostic favorabil, obținând rezultate echivalente. Datele disponibile actual indică că 3 cicluri BEP sau 4 cicluri EP sunt echivalente la pacienții cu TGNS cu prognostic favorabil.

Carboplatin nu a înregistrat aceleași rezultate și nu se recomandă utilizarea sa în tratamentul acestor cazuri [20].

▪ **Tratamentul bolii de prognostic intermediar și nefavorabil**

Circa 25% din pacienți se prezintă cu metastaze viscerale non-pulmonare și/sau nivele foarte crescute de markeri serici și/sau cu tumori primare mediastinale, trăsături de prognostic nefavorabil asociate cu o probabilitate redusă de răspuns complet.

Chimioterapia standard actuală pentru grupele de prognostic intermediar și nefavorabil constă din 4 cure BEP. Alte asociații (ex. BEP + PVB alternant, BOP-VIP + G-CSF) nu au demonstrat nici un avantaj [15].

Tabel IV. Recomandările minime de tratament ESMO în tumorile germinale testiculare non-seminomatoase

Categorie	Recomandări	Alternative	Nivel de evidență
Localizat (stadiul I)			
Risc scăzut Risc crescut	Protocol de supraveghere Chimioterapie (CHT) adjuvantă	Limfadenectomie retroperitoneală (LR) Supraveghere sau LR	III, A III, B
Metastatic (stadiul II-IV)			
Prognostic bun Prognostic intermediar sau nefavorabil	CHT (BEP* x 3) CHT (BEP x 4-6)	Fără tratament Includere în studii clinice	II, A II,A

* la pacienții cu BEP adjuvant, etoposid trebuie redus la 360 mg/ciclu

Tabel V. Strategia terapeutică în tumorile non-seminomatoase

Stadiu	Opțiuni terapeutice
I	Supraveghere atentă LR
Is	CHT (BEP x 3)
Dacă rezultatul histopatologic după LR este negativ, nu se va efectua nici un tratament ulterior!	
Carcinoame	
IIA IIB, C	LR ± CHT adjuvantă CHT LR
III	CHT
Seminomatoame	
II-III	CHT

4. Chimioterapia cu doze foarte mari

Chimioterapia cu doze foarte mari (high-dose) întrebuințată ca terapie „de salvare” (împreună cu transplant medular cu celule stem periferice) este în curs de studiu de peste 10 ani și totuși nici până în prezent nu au fost obținute concluzii definitive.

Nici unul dintre studiile clinice desfășurate nu a indicat că un alt tratament ar fi mai bun decât 4 cicluri BEP.

Dozele foarte mari de CHT (high-dose) cu transplant autolog de măduvă (ABMT) au fost studiate ca tratament de primă linie la pacienții de risc crescut într-un studiu randomizat, care nu a demonstrat vreun avantaj al acestei modalități terapeutice.

5. Tratamentele „de salvare”

În ciuda remarcabilelor succese ale CHT, în cancerle testiculare diseminate, 20-30% din pacienți nu obțin remisiuni complete durabile cu tratamentele de primă linie – 10% vor suferi recidive, iar ceilalți prezintă boală evolutivă rezistentă, în general cu markeri tumorali pozitivi [21].

Opțiunile terapeutice sunt în acest caz limitate la numai două citostatice: etoposid și ifosfamidă, care pot obține rate de răspuns de peste 25% în aceste cazuri. Spre deosebire de

alte tumori solide, în cancerul testicular, chiar și terapiile „de salvare” oferă șanse de vindecare. Ifosfamida este singurul citostatic cu activitate majoră la pacienții cu TG rezistente la cisplatin. În boala recidivată, asociațiile cu ifosfamidă, cisplatin și vinblastină (VIP) sau etoposid (VeIP) obțin în 25-35% din cazuri remisiuni complete, dar numai 15% dintre pacienți supraviețuiesc perioade mai lungi.

Au fost identificați 4 factori prognostici pentru răspuns și supraviețuire fără recidivă la pacienții refractari: boala absolut refractară, valorile foarte crescute ale HCG (> 10.000 UI/l), localizarea primară mediastinală a TG, boala progresivă înainte de terapia high-dose.

Administrarea CHT „de salvare” în TGT recidivate sau cu boală progresivă presupune excluderea prezenței bolii în sediile tip „sanctuar” (SNC, testicul controlateral) și a prezenței „sindromului de teratom diferențiat” (evoluția metastazelor sub chimioterapie, sau la luni-ani după prima linie de tratament, în absența valorilor serice crescute ale markerilor tumorali)

Nu există indicații pentru terapia „de salvare” în situațiile de răspuns incomplet după prima linie de tratament (valori în „platou” ale markerilor tumorali – stabilitate timp de săptămâni-luni) sau de declin inadecvat al valorilor markerilor tumorali sau al dimensiunii tumorilor [22].

Unii agenți citostatici noi (paclitaxel, gemcitabină) au demonstrat activitate în boala refractară. Unele asocieri (paclitaxel cu ifosfamidă și cisplatin, sau paclitaxel și ifosfamidă cu o secvență rapidă de carboplatin / etoposid în doze intermediare, cu suport de celule stem) pot obține controlul durabil al bolii la 40-60% dintre pacienți, dar rezultatele sunt controversate.

Tratamentul recidivei este complex, necesitând o echipă multidisciplinară cu experiență, care se poate forma numai în centre regionale supraspecializate. Cea mai bună șansă de vindecare a pacientului rămâne dependentă de prima linie de tratament.

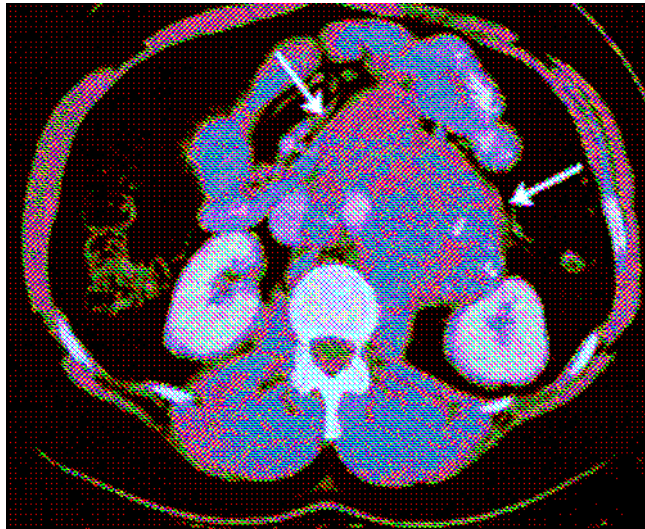


Fig. 2 Secțiune CT care evidențiază persistența unei mase tumorale reziduale după chimioterapie la nivelul polului inferior renal.

6. Tratamentul maselor reziduale

Rezecția maselor tumorale reziduale post-chimioterapie nu este indicată de rutină în cazul seminoamelor, deoarece ratele de remisiune completă sunt foarte mari iar tumorile active sunt foarte rare. Unele date susțin noțiunea că majoritatea pacienților cu anomalii imagistice nu prezintă boală malignă; alte studii indică că pacienții cu mase tumorale reziduale > 3 cm recidivează sau prezintă seminom rezidual. În aceste situații rezecția este preferabilă observației. Dacă seminomul este documentat, va fi necesară suplimentarea terapiei [23].

În TGNS se recomandă excizia formațiunilor tumorale (limfadenectomia) pentru a determina dacă persistă celule tumorale viabile după CHT. Masele reziduale (Fig. 2) pot conține celule tumorale viabile (15-20%), teratom matur (chiar în absența acestei variante în tumora primară) (33%) și, frecvent, necroză sau fibroză (45-50%) [24-26]. Rezecția este necesară pentru a preveni creșterea teratomului, care este chimio- și radiorezistent.

Totuși, riscul de disfuncții și sterilitate este mai crescut după LR postchimioterapie primară; potențialul metastatic al tumorii trebuie contrapus riscului de morbiditate al limfadenectomiei.

În alte sedii decât retroperitoneul, rezecția maselor reziduale este mai puțin controversată. Pacienții care recidivează cu metastaze cerebrale după un răspuns inițial complet necesită continuarea CHT și trebuie preconizată excizia chirurgicală a leziunilor solitare. Studiile actuale au confirmat că toate sediile de boală reziduală trebuie în general rezecate, indiferent de aspectele histologice ale tumorii primare.

REZULTATELE TERAPIEI

A. Rate de răspuns. Supraviețuire globală

1. Seminoame

a. Stadiile precoce

Rezultatele tratamentului actual depind de stadiul și de extensia bolii la prezentare. Rata de supraviețuire globală este de aproximativ 97%.

În stadiul I, iradierea de rutină a ganglionilor limfatici retroperitoneali și pelvini ipsilaterali este asociată cu rate de supraviețuire fără boală la 10 ani de 96-98%. Recidivele după RT infradiafragmatică survin la aproximativ 1-4% dintre pacienți, de obicei în primii 3 ani, apar în mod egal în mediastin și ca metastaze la distanță, și sunt de obicei TGNS. Cea mai mare parte a pacienților cu recăderi sunt salvați cu tratamentele ulterioare (de obicei CHT). Ratele de supraviețuire cause-specific, în loturi mari de pacienți, sunt de 99-100% [21].

În ceea ce privește pacienții aflați în stadiul II de boală, tratați prin RT infradiafragmatică cu/fără iradiere mediastinală profilactică, aproximativ 8% dintre cei cu adenopatii sub 2 cm și 14% dintre cei cu adenopatii de 2-5 cm suferă recidive (cel mai frecvent, la nivelul mediastinului, ganglionilor supraclaviculari și pulmonare). Studii mai recente au indicat posibilitatea salvării a 80% dintre acești pacienți prin CHT (rate de supraviețuire cause-specific la 5 ani de 96-100%).

b. Stadiile avansate

Rezultatele cumulate a 5 studii care au inclus pacienți cu adenopatii > 5 cm (stadiul IIC) au sugerat faptul că rata de recidivă după RT (inclusiv iradiere mediastinală profilactică) este de aproximativ 30%; supraviețuirea globală pare să fie > 90% [27]. Ratele de recădere au fost de 10% la pacienții cu adenopatii de 5-10 cm și de 31% la cei cu adenopatii > 10 cm. CHT poate salva aproximativ 80% dintre pacienții cu recăderi, determinând rate de supraviețuire comparabile cu cele înregistrate la pacienții care au primit RT infra- și supradiafragmatică inițială.

La pacienții cu adenopatii de 5-10 cm, ratele de supraviețuire după RT primară sau CHT ca tratament inițial sunt comparabile. Trebuie evaluate individual toxicitățile potențiale ale celor două variante terapeutice, împreună cu alți factori care influențează alegerea metodei terapeutice. Nu sunt disponibile date provenite din studii randomizate care să evalueze care dintre cele două abordări are cel mai bun indice terapeutic.

La pacienții cu adenopatii > 10 cm în diametru, recidivele au survenit în 50% din cazurile tratate cu RT inițială, indiferent de administrarea sau nu a iradierii mediastinale profilactice.

Chimioterapia primară la pacienții aflați în stadiul IIC este asociată cu o rată cumulativă de supraviețuire fără progresie de peste 90%. Un procent de 30-50% dintre pacienți au mase reziduale detectate la examenul CT. Intervențiile chirurgicale pentru rezecarea acestora trebuie avute în vedere de obicei numai pentru tumori > 3 cm, bine delimitate; sunt, de obicei, dificile din punct de vedere tehnic, și frecvent incomplete.

Chimioterapia pe bază de cisplatin a devenit tratamentul standard pentru pacienții cu seminoame stadiul III, ca și pentru cei cu mase tumorale retroperitoneale > 10 cm, dar datorită rarității acestui stadiu la prezentare nu sunt disponibile suficiente informații care să ghideze alegerea regimurilor terapeutice pentru pacienții incluși în diferite grupe de risc. Includerea cisplatin în schema terapeutică cu vinblastină și bleomicină (PVB) a reprezentat inițial cel mai mare progres în tratamentul chimioterapic al seminoamelor (rată de supraviețuire fără recidivă de 71%) [28]. În prezent, protocolul PVB a fost înlocuit, în general, cu BEP sau EP, care au eficacități similare și sunt mai puțin toxice. 95% dintre pacienții tratați cu 4 cicluri EP au avut un răspuns favorabil, iar 92% au rămas fără progresie la 5 ani. [29]

2. Non-seminoame

a. Stadiile precoce

Aproape toți pacienții aflați în stadii precoce supraviețuiesc. Pacienții (la care s-a efectuat LR) cu ganglioni negativi au un risc de recurență de aproximativ 10%; cu o urmărire atentă și un tratament precoce al recidivei, majoritatea acestor pacienți pot fi vindecați [30].

După LR, pacienții cu ganglioni pozitivi pot fi doar urmăriți sau li se pot administra două cicluri de CHT (BEP / protocol similar). Într-un studiu randomizat, procentul de recidive a fost de 6% pentru pacienții care au primit CHT adjuvantă și de 49% pentru cei care au fost doar monitorizați; supraviețuirea a fost similară în cele două grupe.

b. Stadiile avansate

Protocolul de CHT cel mai utilizat la acești pacienți este BEP; unii clinicieni omit bleomicina în anumite situații. Global, aproximativ 70-80% dintre pacienții aflați în stadiul III și IIC pot fi vindecați cu CHT și, dacă este cazul, intervenție chirurgicală ulterioară. Pacienții cu boală metastatică cu prognostic favorabil (56%), conform International Germ Cell Center Collaborative Group Consensus Classification, au o rată de vindecare de aproximativ 91%, iar cei cu boală cu prognostic intermediar (28%) au o rată de vindecare de 79%. Rata de supraviețuire la 5 ani pentru cei cu prognostic prost (16%) este de 48%. Carboplatin este inferior față de cisplatin [30].

Chimioterapia high-dose asociată cu transplantul de celule stem periferice a fost evaluată ca tratament „de salvare” după eșecul regimurilor de prima și a doua linie. Peste jumătate dintre pacienții cu recăderi după o remisiune completă pot fi salvați ulterior cu această abordare.

B. Efecte secundare ale terapiei

Principiile toleranței organelor la tratament

Conceptul clasic al unei singure celule-țintă care să explice secvența dinamică de evenimente care conduc la apariția leziunilor de organ a fost înlocuit de conceptul de interacțiune a unor sisteme celulare multiple, pe cale semnalelor intercelulare. Mai mult, fazele acută și tardivă ale efectelor adverse sunt considerate în prezent ca manifestări ale unei secvențe continue de evenimente, perpetuată prin mesaje autocrine, paracrine și endocrine care sunt inițiate imediat după injurie și care persistă până în faza de manifestare clinică a efectelor tardive. [1]

Evaluarea frecvenței și patogenzei efectelor tardive este dificilă din mai multe motive:

- supraviețuirea trebuie să fie suficient de lungă pentru ca efectele tardive să se poată manifesta
- trebuie cunoscut atât numărul pacienților afectați, cât și al celor neafecți
- existența perioadei de latență până la manifestarea efectului compromise identificarea componentei responsabile din cadrul terapiei multimodale.

În apariția efectelor tardive se remarcă o interacțiune între:

- Tratament
- Factori tumorali – efecte directe tisulare (ex. extensia invaziei de organ)
 - efecte sistemice sau leziuni de organ induse de tumoră
 - efecte mecanice indirecte (ex. obstrucție renală).
- Factori care țin de gazdă – factori genetici (ex. ataxie-telangiectazie)
 - afecțiuni asociate (afecțiuni vasculare, diabet)
 - status de dezvoltare – copii
 - anomalii structurale subjacente



Fig. 3 Fotografie intraoperatorie în cursul unei LR complete bilaterale, cu prezervarea a inervației simpatice

Limfadenectomia retroperitoneală

Complicațiile majore ale LR (70% din cazuri după intervenția bilaterală) sunt ejacularea retrogradă și infertilitatea potențială.

Pierderea ejaculării este un eveniment cu impact profund negativ la adultul tânăr (nu numai o problemă de fertilitate, dar și una psiho-socială), care poate fi însă evitată însă prin progresele înregistrate în înțelegerea căilor neuroanatomice ale emisiei seminale, ejaculării și ale distribuției metastazelor ganglionare pentru tumorile primare situate în testiculul drept și cele stângi. Aceste informații au determinat modificarea tehnicilor clasice și a configurației disecției chirurgicale, ceea ce s-a tradus prin diminuarea lezării nervilor simpatici și scăderea ejaculării retrograde. Astfel, practicarea LR unilaterale a determinat conservarea ejaculării anterograde în 90% din cazuri, iar către sfârșitul anilor '80 au fost introduse tehnicile de LR cu prezervarea filetelor nervoase (nerve-sparing), care implică identificarea lanțurilor simpatice, fibrelor postsinaptice și plexului hipogastric, disecția meticuloasă și prezervarea

acestora. (Fig. 3) [32]. Prin aceste proceduri se reușește conservarea ejaculării anterograde la 98% din cazuri [33].

Alte complicații majore (dar foarte rare) includ: pancreatita, hemoragia, ascita chiloasă, leziuni ureterale, ocluzii intestinale, complicații ale plăgii operatorii și embolii pulmonare.

Radioterapia

Cei mai importanți factori modulatori ai efectelor iradierii sunt: doza totală, doza/fracție, etalarea, intensitatea dozei, organul iradiat și volumul de iradiere. Structura și capacitatea compensatorie sau de reparare a organului îi influențează toleranța la iradiere.

Sechelele pe termen lung ale iradierii subdiafragmatice standard pentru stadiile IA și IIA de boală depind de doza de iradiere administrată [34]. Se pare că nu există beneficii în ceea ce privește vindecarea pentru doze > 25 Gy. Complicațiile asociate unor doze de 30-40 Gy includ dispensie moderată-severă la 5-6% dintre pacienți și ulcere peptice la 2-3%.

Aproximativ 50% dintre pacienții cu seminom testicular prezintă un grad de afectare a spermatogenezei în momentul prezentării. Aceștia au o fertilitate inferioară mediei, atât înainte, cât și după diagnostic. Existența unei afectări preiradiere a spermatogenezei face ca evaluarea efectelor iradierii asupra fertilității să fie dificilă. Expunerea testiculului restant la RT determină o afectare suplimentară a fertilității, dependent de doză. Datele disponibile sugerează faptul că funcția hormonală și spermatogeneza pot fi compromise (reversibil) începând de la doze mici (0,5 Gy), iar dozele cumulative de peste 2 Gy determină probabil leziuni permanente [35].

Utilizarea tehnicilor actuale de RT permite mării majorității a pacienților să revină la concentrația de spermă și la nivelul hormonal inițial, cu impact minim asupra fertilității.

În studiul Patterns of Care, s-a demonstrat că iradierea mediastinală profilactică este asociată cu o creștere semnificativă a numărului de decese de cauză cardiacă și pulmonară, motiv pentru care această componentă a tratamentului multimodal a fost în general abandonată.

Chimioterapia

- Nefrotoxicitatea

Cisplatin, unul din citostaticele cele mai active în cancerul testicular, este cunoscut prin efectele sale nefrotoxice acute: scăderea fracției de filtrare glomerulară, perturbări electrolitice datorate disfuncției tubulare (hipomagneziemia tranzitorie), leziuni vasculare glomerulare, alterări ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Acestea sunt parțial reversibile, rămânând asimptomatice fără deteriorarea ulterioară a funcției renale după sistarea terapiei [36].

- Neurotoxicitatea

Au fost comunicate simptome de neuropatie periferică persistentă pe termen lung, după chimioterapia cancerelor testiculare (protocolul PVB) la 12-68% din pacienți [37]. Înlocuirea vinblastinei cu etoposid determină scăderea incidenței neuropatiilor periferice.

O problemă specifică administrării de cisplatin (30% din cazuri) este apariția ototoxicității reversibile și doză-dependente, cu leziuni ale perechii VIII de nervi cranieni, hipoacuzie simptomatică, tinitus etc.

- Toxicitatea pulmonară

Bleomicina poate determina fibroză interstițială și pneumonită la 20% din cei tratați, uneori reversibile, dar potențial fatale; apariția acestora este favorizată de: doze totale > 400 mg, asocierea cu cisplatin (insuficiența renală), RT prealabilă pe parenchimul pulmonar, vârsta pacienților, administrarea de oxigen în concentrații crescute în timpul anesteziei [38].

- Toxicitatea cardio-vasculară

Toxicitatea vasculară după CHT cancerelor testiculare (bleomicină, vinblastină, cisplatin, etoposid) este reprezentată de sindromul Raynaud (40% din pacienții tratați). Mecanismul exact al alterării vasculare nu este cunoscut, dar a fost sugerată hipomagnezemia indusă de cisplatin [39].

Bleomicina și alcaloizii de Vinca au fost asociații cu incidente sporadice de infarct miocardic sau accidente cerebrale ischemice. Nu se poate însă stabili dacă aceste complicații vasculare sunt datorate tratamentului sau progresiei bolii (emboli tumorali, tromboză venoasă profundă asociată maselor tumorale pelvine).

- Fertilitatea

Azoospermia este întâlnită la pacienții cu cancer testicular chiar și înaintea CHT. Alte anomalii precum disfuncții ale ejaculării, hipogonadism și inhibiția spermatogenezei sunt datorate fie chirurgiei spațiului retroperitoneal, fie tratamentelor citostatice.

După orhiectomie, 75-80% din pacienți prezintă anomalii ale spermogramei sau tulburări de motilitate ale spermatozoidilor; mulți prezentând valori serice ridicate ale hormonilor gonadotropinici (LH-RH), ceea ce sugerează prezența unor anomalii ale celulelor Leydig [40].

Aproximativ 60% din pacienți pot procrea ulterior, iar copiii rezultați nu prezintă un risc crescut de dezvoltare a anomaliilor congenitale. Recoltarea și crioconservarea de spermă înaintea CHT constituie o atitudine de rutină în centrele mondiale de prestigiu.

- Efectele psihologice

Față de cei tratați prin RT, la pacienții chimiotrațați efectele secundare psihologice (anxietatea, insomnia, iritabilitatea, stările depresive) sunt mai frecvente.

- Riscul cancerigen

Mai multe cazuri de leucemie au fost descrise după dozele crescute de etoposid la cei cu cancer testicular, și de asemenea a fost raportat un risc crescut de apariție a unei a doua malignități (cancer bronho-pulmonar, colo-rectal, de pancreas, de prostată, melanom malign și limfoame non-hodgkiniene).

S-a concluzionat însă că riscul de leucemie secundară CHT este redus și nu modifică raportul risc/beneficiu al administrării de etoposid [41-43].

Scopurile principale ale monitorizării pacienților cu cancer testicular sunt depistarea recidivei într-un stadiu când terapiile de salvare conferă șansa cea mai ridicată de eficacitate, monitorizarea și tratarea toxicității postterapeutice, și asistarea și consilierea cu privire la probleme precum continuarea activității profesionale și fertilitatea. (44)

Pentru seminoame:

- radiografie toracică și examen clinic (la fiecare 3 luni, 2 ani, apoi la fiecare 6 luni până la 5 ani).
- examen CT pelvin (anual la pacienții tratați cu RT pe câmpurile para-aortice, în primii 5 ani).

Pentru seminoamele metastazate:

- evoluție după tratament normală – urmărire ca în stadiul I
- evoluție posttratament cu anomalii ale markerilor – examen CT la 6 luni, până la normalizare [22].

Pentru tumorile germinale non-seminomatoase:

- supraveghere de rutină – markerii tumorali vor fi evaluați lunar, (radiografie toracică la 2 luni) timp de 1 an, apoi, la interval de 2 luni în anul II, la 4 luni în anul III și la 6 luni în anii IV și V.
- examen CT după 3, 6, 9 și 12 luni de la terminarea tratamentului

Tabel VI. Toxicitățile potențiale ale CHT (protocolul BEP)

Acute	Tardive
Greșuri și vărsături Alopecie Oboseală Neutropenie și sepsis Pigmentare cutanată / modificări ungueale	Pneumonită Fenomen Raynaud Neuropatie periferică Ototoxicitate Necroză avasculară a capului femural Sterilitate Afectări renale Malignitate secundară Creștere probabilă a riscului de boală cardio-vasculară [Fibroză pulmonară?]

C. Urmărire

La pacienții post-chimioterapie:

- examen clinic, radiografie pulmonară și evaluarea markerilor tumorali – la 2 luni în primul an, la 3 luni în anul II și apoi la 6 luni până la 5 ani.
- examen CT – numai în prezența simptomelor clinice.

Suținerea și consilierea psihologică joacă un rol important la pacienții cu cancer testicular. Riscul de infertilitate crește când s-au administrat > 4 cicluri de CHT cu cisplatin, mai frecvent decât la carboplatin sau agenți alkilanți. După unele sugestii, este rezonabil de a se opri urmărirea pacienților cu seminoame și TGNS în stadiul I la 5 ani după diagnostic și tratament, dar formele metastatice de TGNS păstrează un risc de recidivă anual de 1-2% chiar și după 10 ani, sugerând că ar fi necesară o perioadă mai lungă de urmărire [45]. Deși recidiva este rară, riscurile tardive ale CHT (precum riscul de leucemie după etoposid și un posibil risc crescut cardio-vascular la supraviețuitorii pe termen lung) sunt importante în urmărirea pe termen lung a pacienților cu cancer testicular.

SCREENING-UL ÎN CANCERUL TESTICULAR

Examinarea fizică – la cei de vârstă medie (25-35 de ani) scrotul trebuie examinat pentru formațiuni tumorale. Autoexaminarea este simplă și ușor de învățat. Raritatea bolii pune în discuție valoarea altor proceduri mai agresive în practica clinică (precum biopsia testiculară) [15].

Recomandările American Cancer Society (ACS) de autoexaminare a testiculului prevăd ca toți bărbații cu vârste > 15 ani să practice autoexaminarea testiculară în fiecare lună, în timpul sau imediat după un duș cald:

1. Se va observa și se va compara fiecare parte a scrotului. Se va nota orice modificare în formă și dimensiune.
2. Se va prinde scrotul cu o mână. Indexul și degetul mijlociu al celeilalte mâini se plasează în partea superioară a scrotului iar degetul mare dedesubt. Foarte blând se rulează fiecare testicul între degete, observând fiecare nodul sau zonă care pare de consistență sau de volum crescut.
3. Se va identifica epididimul și se va notifica că acesta este moale și ușor mai ferm. Se va examina spațiul dintre fața testiculului și partea posterioară a epididimului. Se va nota fiecare nodul.
4. Se va identifica cordonul spermatic și se va constata că acesta este neted, ferm și mobil. Se va consemna fiecare nodul.
5. Se va adresa medicului în cazul când se constată orice nodul sau modificări survenite.

BIBLIOGRAFIE

1. Miron L. Cancerele genito-urinare masculine. În: Miron L., Miron I. (ed.) - *Chimioterapia cancerului - principii și practică*. Ed. Kolos, Iași 2005: 459-482.

2. Robbins LS, Cotran S. Testicular tumors. În: Robbins LS (editor) *Pathologic basis of disease*. 7th ed., WB Saunders Company, Philadelphia 2005:1040-1047.
3. Huddart RA, Deanaley DP, Horwich A. Management of Testicular Germ Cell Tumours. *American Journal of Cancer* 2003, vol 2; No 5: 327-334
4. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Annals of Oncology* 2004; 15(9): 1377-1399.
5. Bosl JG, Bajorin DF, Sheinfeld J, Mozer JR. Cancer of the testis. În: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (editors): *Cancer: principles and practice of oncology*, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 7th ed. 2004: 1397-1425.
6. Horowich A, Lampe H, Norman A. Fertility after chemotherapy for metastatic germ cell tumors. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1995;14: 236.
7. Duchesne GM, Stenning SP, Aass N et al. Radiotherapy after Chemotherapy for Metastatic Seminoma: A Diminishing Role. *Eur J Cancer* 1997; 33(6): 829-835.
8. Skakkebaek NE, Berthelsen JG. Carcinoma-in-situ of testis and orchietomy. *Lancet* 1978; 2: 204-205.
9. Christensen TB, Daugaard G, Geertsen PF et al. Effect of chemotherapy on carcinoma in situ of the testis. *Ann Oncol* 1998;9: 657-660.
10. Petersen PM, Giwercman A, Hansen SW et al. Impaired testicular function in patients with carcinoma-in-situ of the testis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 173-179.
11. Giwercman A, Berthelsen JG et al. Localized irradiation of testes with carcinoma in situ: effects on Leydig cell function and eradication of malignant germ cells in 20 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 596-603.
12. Sedlmayer F, Holzl W, Kozak W et al. Radiotherapy of testicular intraepithelial neoplasia (TIN): a novel treatment regimen for a rare disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 909-913.
13. Testicular germ cell tumours – <http://www.cancer.gov> (NCI), 2005.
14. Evensen JF, Fossa SD, Kjellevold K et al. Testicular seminoma: analysis of treatment and failure for stage II disease. *Radiother Oncol* 1985;4: 55-61.
15. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of testicular seminoma. *Annals of Oncology* 16 (Suppl. 1): 140-142, 2005.
16. van Oosterrom A, Williams S, Cortes Funes H et al. The treatment of metastatic seminoma with combined chemotherapy. În: Jones W, Ward A, Anderson C (editors) - *Germ cell tumours II*. Oxford: Pergamon, 1986:229
17. Raghavan D. New prognostic factors for stage I testicular cancer: but will they make it to Broadway? *J Clin Oncol.* 2003; 21: 4075-4076.
18. Michael H, Lucia J, Foster RS, Ulbright TM. The pathology of late recurrence of testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol.* 2000;24: 257-273
19. Bădulescu F. Recomandări pentru tratamentul cancerului testicular mixt și non-seminomatos. În: Bădulescu F - *Ghid terapeutic de referință în oncologia medicală*. Ed Medicală, București 2002: 194-201
20. Horowich A, Oliver RT, Wilkinson PM et al. A Medical Research Council randomized trial of single agent carboplatin versus etoposide and cisplatin for advanced metastatic seminoma. MRC Testicular Tumour Working Party. *Be J Cancer* 2000;83: 1623-1629.
21. *Seminoma: refractory. Non-seminoma: refractory* – <http://www.cancercarecenter.org>, 2004
22. Kalejs M, Erenpreisa J. Cancer testis antigens and gametogenesis: a review and “brain-storming” session. *Cancer Cell Intern* 2005, 5: 4.
23. Scholz M, Zehender M, Thalmann GN et al. Extragonadal retroperitoneal germ cell tumor: evidence of origin in the testis. *Ann Oncol* 2002; 13: 121-124.
24. Foster RS. Testis Cancer Update 2003 - Management Options for Clinical Stage I Non-Seminoma and Post-Chemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection. În: *American Cancer Society of Clinical Oncology Educational Book*, 39th Annual Meeting, 2003: 136-142.
25. Sesterhenn IA., Davis CJ. Pathology of germ cell tumors of the testis. *Cancer Control* 2004,11;6: 374-387.
26. Brandli DW, Ulbright TM, Foster RS et al. Stroma adjacent to metastatic mature teratoma after chemotherapy for testicular germ cell tumours is derived from the same progenitor cells as the teratoma. *Cancer Research* 2003; 63: 6063-6068.
27. Schmoll HJ. Prognostic factors for advanced seminoma - a solid basis for clinical trials. *Eur J Cancer* 1997; 33 (9): 1347-1351.
28. Schmoll HJ, Beyrer J. Prognostic factors in metastatic germcell tumors. *Semin Oncol* 1998; 25(2): 174-185.

29. Bajorin DF, Mazumdar M, Motzer RJ. Model comparisons predicting germ cell tumor (GCT) response to chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;13: 232-238.
30. Miron L. *Cancerul de testicul*. Ed. Polirom, Iași, 1999
31. Mead GM, Sttenning SP. International consensus prognostic classification for metastatic germ cell tumors treated with platinum based chemotherapy: final report of IGCCCG. *Proc Am Assoc Clin Oncol* 1995; 235.
32. Donohue JP, Zachry JM, Maynard BR. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): modification of technique and impact on ejaculation. *J Urol*. 1994;149: 237-243
33. Jewett MAS. Nerve sparing technique for retroperitoneal lymphadenectomy in testis cancer. *Urol Clin North Am*. 1990;17: 449-456.
34. Oeffinger KC, Hudson MM. Long-term complications following childhood and adolescent cancer: Foundation for providing risk-based health care for survivors. *CA Cancer J Clin*. 2004;54: 208-236.
35. de Kretser DM. *Endocrinology of the male reproductive system*. <http://www.endotext.com>, 2002.
36. Fjeldborg P, Sorensen J, Helkjaer PE. The long term effect of Cisplatin on renal function. *Cancer* 1986;58: 2214-2217.
37. Boyer M, Raghavand D. Toxicity of treatment of germ cell tumors. *Semin. Oncol*. 1992;19: 128-142.
38. Lehne G, Johansen B, Foss A. Long term follow-up of pulmonary functions in patients cured from testicular cancer with combinations chemotherapy including bleomycin. *Br J Cancer*. 1993;68: 555-558.
39. Williams SD, Birch R, Einhorn LH. Disseminated germ cell tumors: chemotherapy with Cisplatin plus Bleomycin plus either Vinblastine or Etoposide. A trial of the Southeastern Cancer Study Group. *N Engl J Med*. 1987; 316: 1435-1440.
40. Drasga RE, Einhorn LH, Williams SD, Pattel DN, Stevens EE. Fertility after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol*. 1983;1: 179-183.
41. Pedersen-Bjergaard J, Hansen J, Larsen S, Daugaard G, Philip P, Rorth M. Increased risk of myelodysplasia and leukemia after etoposide, cisplatin and bleomycin for germ cell tumors. *Lancet* 1991;338: 359-363.
42. Nichols CR, Breeden ES, Loehrer PJ, Williams SD, Einhorn LH. Secondary leukemia associated with conventional dose of etoposide: review of serial germ cell tumor protocol. *J Natl Cancer Instit*. 1993; 85: 36-40.
43. Bajorin DF, Motzer RJ, Rodriguez E, Murphy B, Bosl GL. Acute non-lymphocytic leukemia in germ cell tumor patients treated with etoposide containing chemotherapy. *J Natl Cancer Instit*. 1993; 85: 60-62.
44. Small EJ, Garcia JA, Torti F. Testicular cancer. În: Abeloff MD (editor) - *Clinical Oncology*, 3rd ed., Elsevier Churchill Livingstone, New York 2004: 2175 -2217.
45. Kuroda I, Ueno M, Mitsuhashi T et al. Testicular seminoma after complete remission of extragonadal yolk sac tumor: a case report. *BMC Urology* 2004, 4: 13.