

Attualità nel trattamento dei tumori testicolari:seminoma I stadio Diagnostica per immagini : stadiazione e follow up

## Lorenzo E. Derchi Carlo E. Neumaier









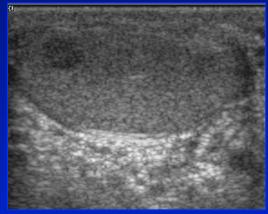


Possiamo dire all'imaging che si tratta di un seminoma?

Anche se può essere inutile, dobbiamo operarlo comunque

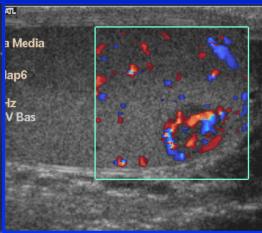
### Seminoma

- Il tumore testicolare più comune (35% 50%)
- Origina dalle cellule germinali spesso è un tumore "puro"
- Alla diagnosi:
  - 75% malattia limitata al testicolo
  - 20% con metastasi nei linfonodi retroperitoneali
  - 5% con metastasi extra linfonodali
- Può essere multifocale
- I tumori sono bilaterali sono rari ma possibili (2%)
- US: noduli ipoecogeni; i noduli grandi possono essere eterogenei, in genere ipervascolarizzati



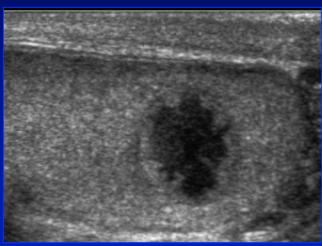


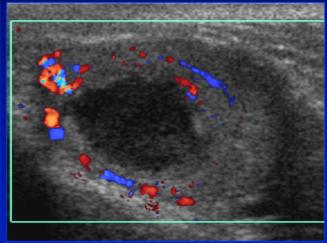




## Non tutte le lesioni testicolari individuate con US sono tumori maligni

- Orchite
- Emorragia
- Ischemia
- Infarto



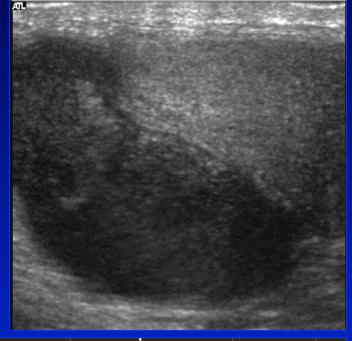


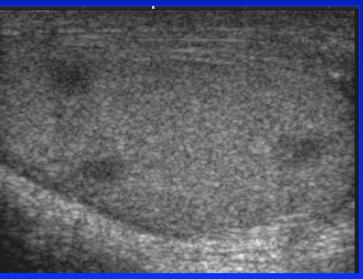
- La presentazione clinica orienta la diagnosi, molte di queste patologie hanno sintomi acuti (dolore, trauma)
- La flogosi in genere parte dall'epididimo, nel 20% coinvolge il testicolo
- Ma:
  - Anche I tumori si possono presentare con dolore testicolare
  - Un nodulo può essere notato dal paziente dopo un trauma
- Un follow-up a breve può essere indicato se ci sono dubbi, per identificare modificazioni del quadro nelle orchiti e nell'ematoma

Non tutte le lesioni testicolari individuate con US

sono tumori maligni

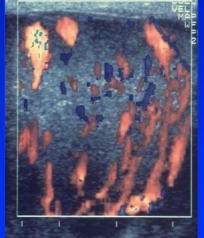
- Epididimo orchite granulomatosa
  - tubercolosi
  - sifilide
  - funghi
  - Parassiti
  - Aspetto notulare
  - Convolgimento dell'epididimo!
  - A volte lesioni multiple
  - Storia clinica
- Tuberculosi
  - Inizio a livello epididimo,con interessamento secondario del testicolo
  - 30% bilaterale
  - 50% con ascessi e fistole

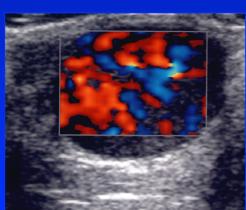


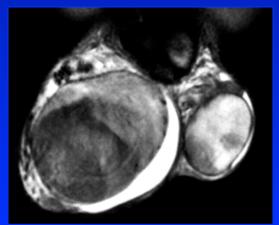


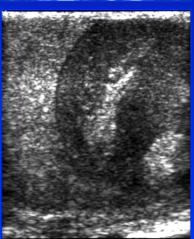
### Leucemia - Linfoma

- Linfoma è il più comune tumore testicolare dopo >60 anni (5% ditutti i tumori testicolari)
- Si verifica <1% dei pazienti con malattia sistemica</li>
- Bilaterale in 38%; spesso coinvolgimento dell'epididimo e del funicolo
- L'interessamento del testicolo nella leucemia è raro; il testicolo è una comune sede di recidiva nei (80% sono in remissione nel midollo)
  - semeiotica US non specifica. Le lesioni sonoo in genere ipoecogene e ipervascolari al color Doppler



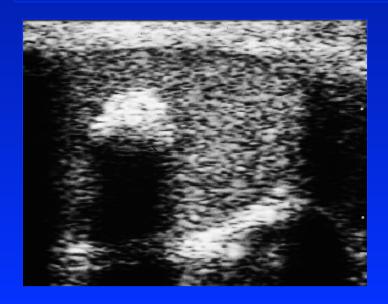






## Tumore germinale "Burned-out"

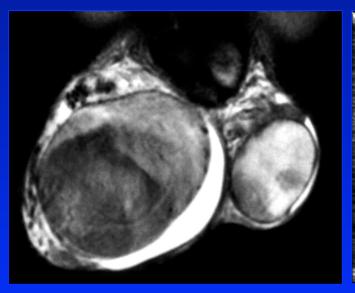
- Fenomeno noto ma non chiaro
- Malattia extratesticolare, ma esame clinico normale
- Due ipotesi
  - Primary extragonadal tumore germinale
  - Tumore "burned-out" con metastasi diffuse
- Piccole aree cicatriziali iperecogene o calcificazioni in testicoli normali

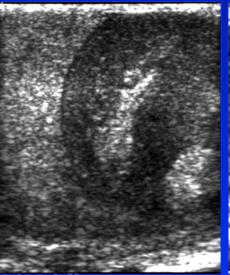


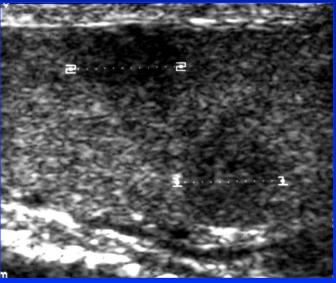


### E' bilaterale?

- L'esame deve essere sempre esteso a tutto lo scroto, includendo anche il lato non-sintomatico
  - Fino al 2% dei seminomi può essere bilaterale
  - Fino al 38% dei linfomi può essere bilaterale



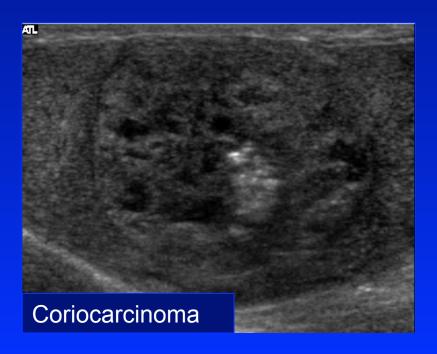


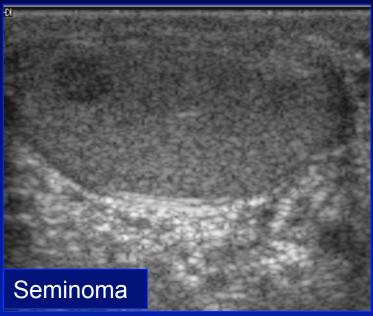


Si ringrazia P. Woodward

### Noduli testicolari

- E' possibile differenziare tra i differenti tipi di neoplasie testicolari?
  - La maggior parte dei seminomi è ipoecogena e omogenea all'US, e può essere sospettata su queste basi
  - .. sfortunatamente, nella maggior
     parte dei casi, la risposta è no







### ...ma è possibile dire qualcosa di più

#### Storia clinica

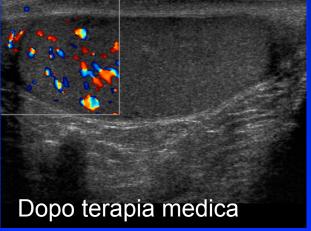


Ematoma dopo biopsia testicolare per infertilità



Dopo enucleazione di tumore a cellule di Leydig





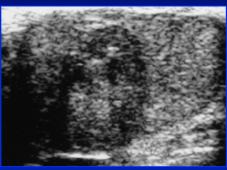
Quadro clinico: dopo noto intervento

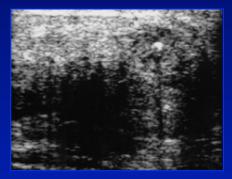
Quadro clinico: infiammazione

### ...ma è possibile dire qualcosa di più

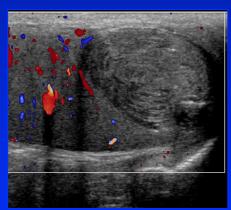
- Per la diagnosi differenziale, prendere in considerazione:
  - Storia clinica, forma e struttura delle lesioni, esami di <u>laboratorio</u>

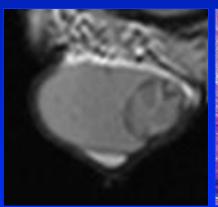


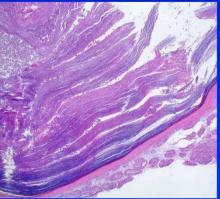




Paziente con iperplasia surrenalica congenita: Alti livellli di cortisolo nelle vene gonadiche:iperplasia di residui surrenalici



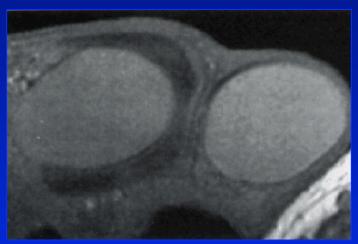


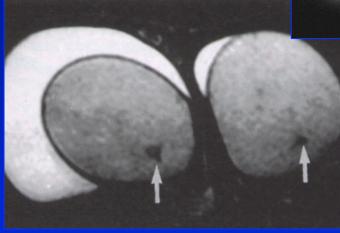


Massa con aspetto multistratificato e margini regolari; marker tumorali negativi: cist epidermoide

#### RM

- Anche la RM può essere utilizzata
  - L'uso di bobine di superficie permette di ottenere immagini ad alta risoluzione





- Struttura omogenea, a segnale intermedio nelle immagini in T1-
  - Alta intensità dei segnali in T2-
  - Mediastino testicolare ed epididimo ipointensi in T2

#### RM

- Data l'elevata sensibilità della US, la RM viene utilizzata piuttosto raramente
- Si suggerisce come tecnica "problem-solving" in tre casi:
  - Discrepanza tra reperti US e reperti clinici
  - Reperti US non conclusivi
  - Possible coinvolgimento neoplastico diffuso del testicolo
- Ma la RM testicolare viene utilizzata sempre più spesso:

nel 1998: RM dopo US in 34/2358 esami (1.4%)

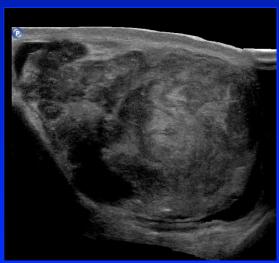
nel 2002: RM dopo US in 26/622 esami (5.02%)

nel 2009: RM dopo US in 46/801 esami (5,74%)

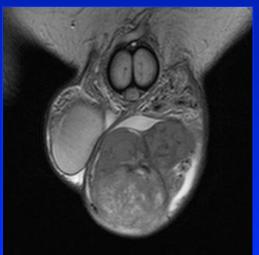
Serra, Urology 1998

Muglia, Urology 2002

Parenti GC, Rad Med 2009





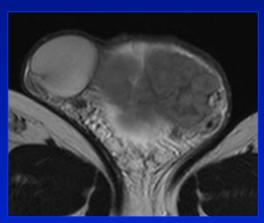


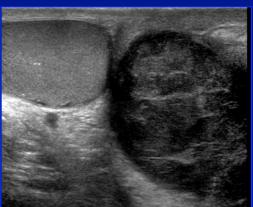
Baker, Radiology 1987; Thurnhe, Radiology 1988; Roll, Radiology 187; Mattrey, Sem US CT MR 1991

# MRI in the Histologic Characterization of Testicular Neoplasms

AJR:189, December 2007

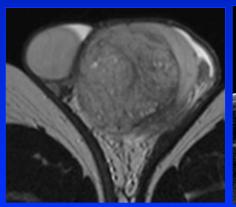
 Differenziazione tra tumori seminomatosi e non seminomatosi possibile in 19/21 casi (91%)

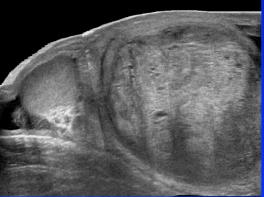






Seminoma

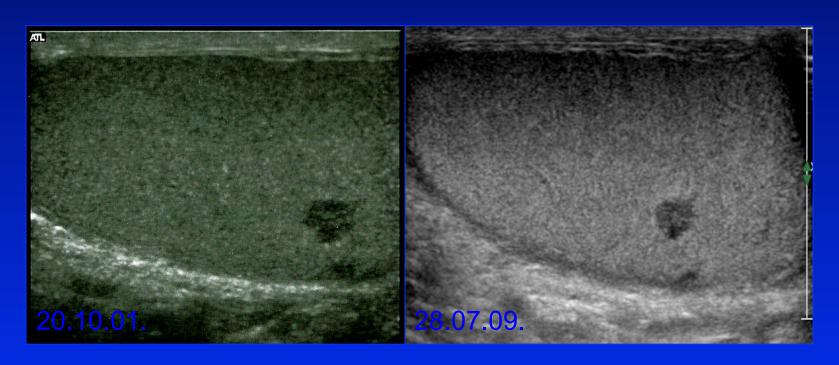






## Il nodulo intratesticolare piccolo, non palpable, indeterminato

Se incontriamo un paziente così



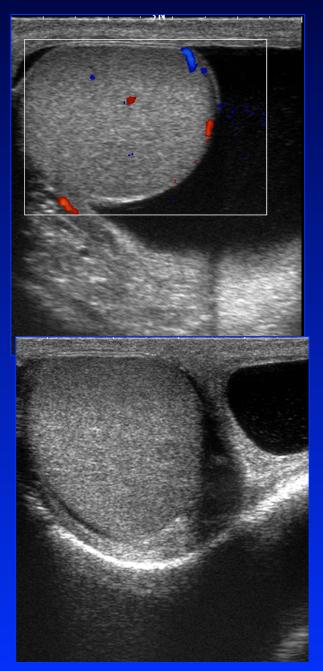
Visto nel 2001, sparito dal follow-up. Ritorna dopo 8 anni: nessun cambiamento di volume, forma e struttura della lesione

## Il nodulo intratesticolare piccolo, non palpable, indeterminato

Problema che sta diventando sempre più frequente con l'uso della US a complemento di ogni visita urologica

Sembra accadere quanto già visto a livello epatico (cisti semplici, emangiomi), colecistico (calcoli asintomatici), renale (cisti semplici) e tiroideo (noduli iperplastici)

L'US ci dimostra la reale prevalenza di "lesioni"; il problema è che non sappiamo cosa siano, quale sia il loro significato clinico e come trattarle



### Come trattare queste lesioni?

- Carmignani, J Urol 2003
   1320 pts; 10 nptm (0.75%);
   no tumori maligni
- Avci, Int J Urol 2003
  - 5110 pts; 11 nptm (0.21%)
     9 operati; 8 maligni; 1
     benigni
- Powell, J Urol 2006
  - 1040 pts; 4 nptm (0.4%)2 maligne; 2 benigne
- Toren, J Urol 2010
  - 4418 pts; 46 nptm (1%)

- La prevalenza di malignità varia ampiamente (dallo 0% al 90%)
- La decisione di inviare tutti all'orchidectomia, quindi, non è giustificata
- Possibili opzioni?:
  - Enucleazione o biopsia escissionale mirata
  - Sorveglianza attiva
  - Biopsia percutanea
  - Semplice follow-up

## Il nodulo intratesticolare piccolo, non palpable, indeterminato

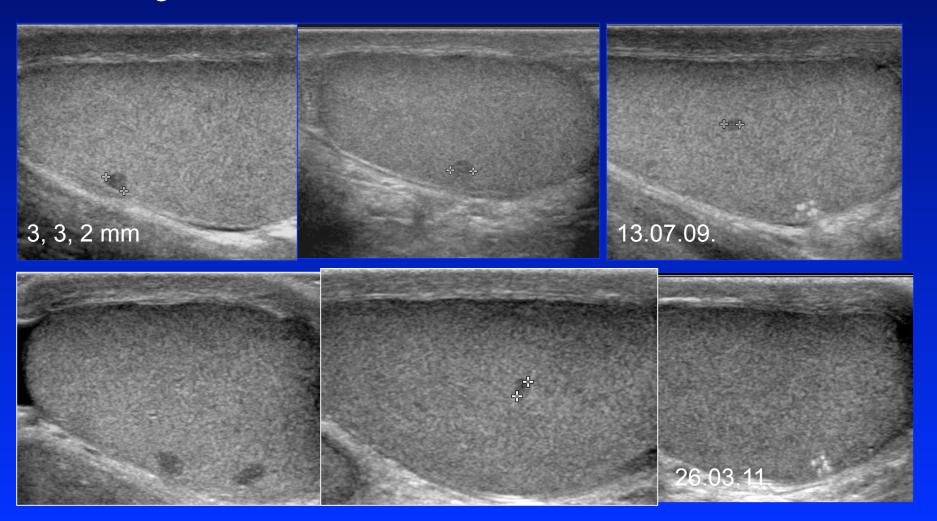
opzione: una "sorveglianza attiva"

- Controlli seriati per dimostrare se il nodulo cresce (si suggerisce ogni 3 mesi)
- Chirurgia necessaria solo per quelle lesioni che aumentano di volume al follow-up



## Il nodulo intratesticolare piccolo, non palpable, indeterminato

• Sorveglianza attiva: 3 picoli noduli, 1 cluster di microcalcificazioni



## Sorveglianza attiva

Connolly, BJU Int 2006
 1544 pts, 12 (0.8%) nptm

1 chirurgia per crescita (seminoma)

Toren, J Urol 2010
 4418 pts, 46 (1%) nptm

8 chirurgia: 2 per crescita; 6 per decisione del paziente (solo 1 maligno: quello che era cresciuto più velocemente)

La sorveglianza ecografica delle piccole lesioni testicolari incidentali è un'alternativa sicura rispetto ad un intervento immediato

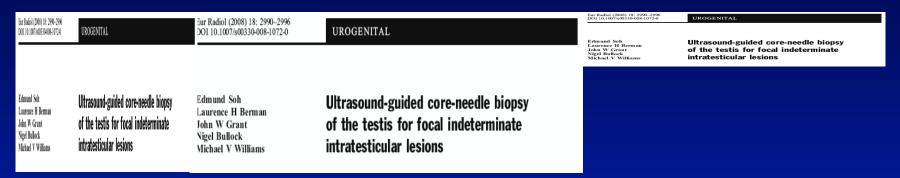
## Enucleazione o biopsia escissionale mirata

- La prima scelta per evitare l' orchidectomia
  - Localizzare
  - Biopsiare
  - Conferma della natura con istologia estemporanea
  - Intervento (conservativo o meno)

#### Quando usare questo tipo di approccio chirurgico:

- basandosi sull'aspetto US (quelli che sembrano benigni)
- basandosi sulla grandezza delle lesioni (quelle che non sono palpabili)

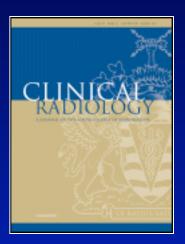
## ...e la biopsia percutanea?



- 12 biopsie in 11 pts
  - Tumori primitivi 2; malattie linfoproliferative 3; infarti focali 3;
     orchiti granulomatose 1; solo tessuto fibroso 2
- Possibili indicazioni alla biopsia
  - Aspetti US equivoci
  - Discrepanza tra reperti radiologici e clinici
  - Sospetta malattia linfoproliferativa
  - Testicoli atrofici, difficili da valutare

Soh, Europ Radiol 2008; Garcia-Solano, Cytopathol 1998; Verma, Acta Cytol 1989; Kumar, Acta Cytol 1998; Assi, Diagn Cytopathol 2000

### Semplice follow-up?



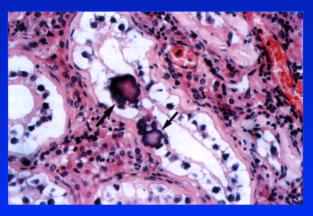
Shah A, et al. 2010 New US techniques (CEUS and elastography) for imaging of the indeterminate testicular lesion may avoid surgery completely

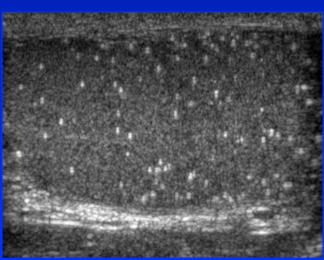
- Gli avanzamenti tecnologici in campo ecografico (CEUS, elastografia) non permettono una diagnosi istologica precisa, ma indirizzano verso la natura benigna o maligna della lesione, e possono influenzarne il trattamento
  - Elastografia: una lesione focale, se "soffice", ha potenziale maligno molto basso
  - <u>CEUS</u>: se una lesione focale è avascolare, la natura maligna è molto poco probabile

Decisioni terapeutiche basate su una combinazione di questi nuovi parametri, insieme ai reperti convenzionali e ai dati clinici e di laboratorio, saranno in futuro il nuovo "standard" di trattamento dei pazienti con lesioni testicolari piccole e indeterminate.

### Risk factors - microlithiasis

- Is a condition detectable by US only
- MR is normal in these cases
- Presence of small, hyperechogenic foci within the testis, non associated with structural changes around them
- Pathologically, small calcifications in seminiferous tubules, thought to originate from degenerating cells within the tubules.
- Although it has been argued that a systemic or metabolic dysfunction may underly TM (association with pulmonary microlithiasis has been described), at present TM are regarded as the result of a primary testicular process

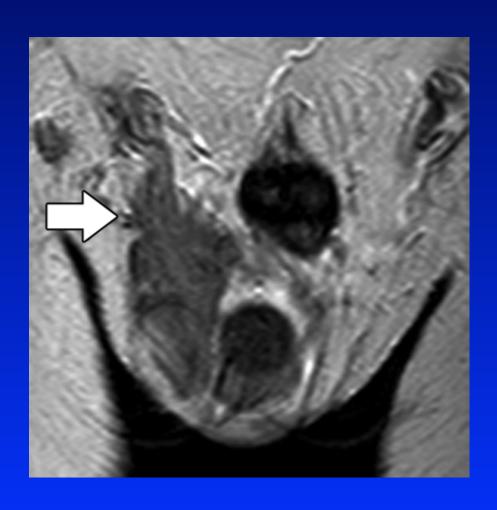




### Testicular microlithiasis

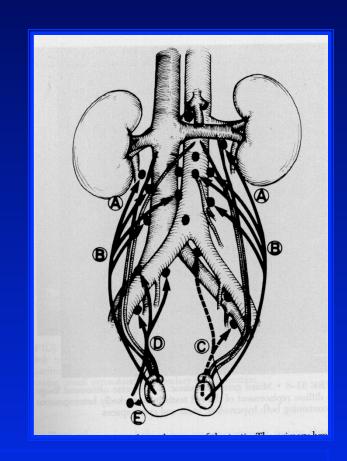
- The association of TM with tumors seems to indicate an increased risk in these pts
- Tumor development has been shown in pts with previously detected TM
  - Gooding, AJR 1997
    - Frush, AJR 1996
- However, recent studies of 72 pts with TM followed-up failed to demonstrate tumor development
  - Bennett, Radiology 2001
    - Richenberg, ECR 06
- There is no consensus in the literature about the necessity of surveillance of these patients, its efficacy and the rationale behind
  - Miller & Sidhu, Clin Radiol 2002
    - Ritchenberg, ECR 2006

## Stadiazione locale

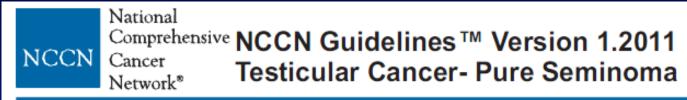


### Diffusione metastatica

- I tumori germinali diffondono prevalentemente attraverso la via linfatica ai linfonodi retroperitoneali
- Vi può essere passaggio da un lato all'altro
  - 10% da destra a sinistra
  - 3% da sinistra a destra
- Dai linfonodi retroperitoneali il tumore può estendersi, attraverso il dotto toracicoal mediastino e ai polmoni



Diffusione ematogena tardiva



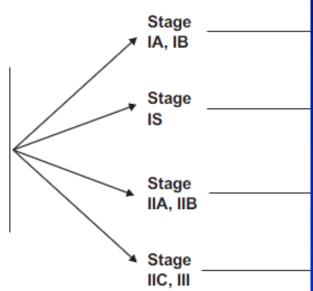
PATHOLOGIC DIAGNOSIS

POSTDIAGNOSTIC WORKUP

CLINICAL STAGE

Pure seminoma germ cell tumor<sup>c</sup> (pure seminoma histology and AFP negative; <sup>d</sup> may have elevated beta-hCG)

- Abdominal/pelvic CT
- Chest CT if:
  - Positive abdominal CT or abnormal chest x-ray
- Repeat beta-hCG, LDH, AFPe
- . Brain MRI, if clinically indicated
- . Bone scan, if clinically indicated
- · Discuss sperm banking





National Network\*

#### Comprehensive NCCN Guidelines™ Version 1.2011 **Testicular Cancer - Pure Seminoma**

CLINICAL	PRIMARY TREATMENT	FOLLOW-UP
STAGE	Surveillance for pT1 or pT2 tumors (category 1) (preferred) or	H&P, AFP, beta-hCG, LDH:     every 3-4 mo for years 1-3,     every 6 mo for years 4-7, then annually     Abdominal/pelvic CT every 3-4 mo for     years 1-3, every 6 mo for years 4-7,
Stage IA, IB	Single agent carboplatin (category 1) (AUC=7 x 1 cycle or AUC=7 x 2 cycles)  or  BT: Infradia phragmatic (20.35 Gy) to include	then annually at each visit up to 10 years; chest x-ray as clinically indicated
	RT: Infradiaphragmatic (20-25 Gy) to include para-aortic nodes <sup>h</sup> (category 1) (preferred for pT3 tumors or tumors > 4 cm)	H&P + AFP, beta-hCG, LDH: every 3-4 mo for year 1, every 6 mo for year 2, then annually     Pelvic CT annually for 3 years (for
Stage	RT: Infradiaphragmatic (25 Gy) to include para-aortic ± ipsilateral iliac nodes	patients status post only para-aortic RT) chest x-ray as clinically indicated
	RT: Infradiaphragmatic (30-35 Gy) to include para-aortic and ipsilateral iliac nodes	H&P + chest x-ray, AFP, beta-hCG, LDH:     every 3-4 mo for years 1-3,     every 6 mo for year 4, then annually
Stage	or	Abdominal CT at month 4 of year 1

Può essere opportuno inserire l'indagine tc prima della orchifunicolectomia?

Possibile comparsa di linfonodi reattivi



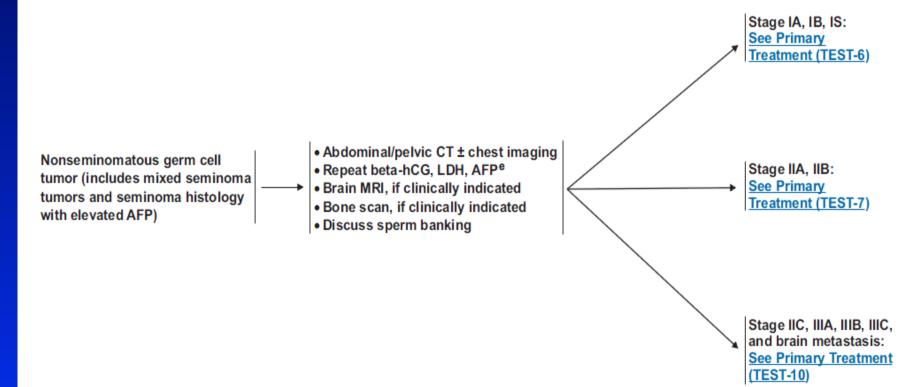


NCCN Guidelines Index Testicular Cancer TOC Discussion

PATHOLOGIC DIAGNOSIS

POSTDIAGNOSTIC WORKUPI

**CLINICAL STAGE** 



#### **Editorials**

Heber MacMahon, MB, BCh, BAO John H. M. Austin, MD Gordon Gamsu, MD Christian J. Herold, MD James R. Jett, MD David P. Naidich, MD Edward F. Patz, Jr, MD Stephen J. Swensen, MD

Published online

Guidelines for Management of Small Pulmonary Nodules Detected on CT Scans: A Statement from the Fleischner Society<sup>1</sup>

Da 5 anni l'articolo più letto di Radiology......

### TC

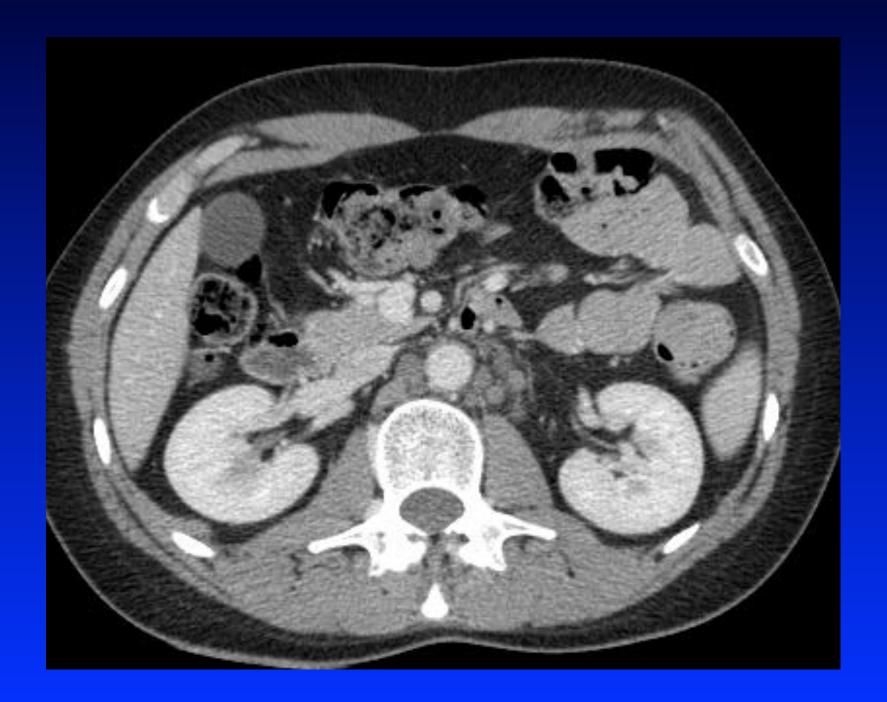
- Dimensioni linfonodi standard
- Quali limiti e sensibilità specificità

 Eventuali falsi positivi legati al secondo picco di età 60 anni

### Stadiazione

- Segue la via linfatica
- Linfonodi retroperitoneali
- Linfocentro primario
- Unico caso operato di testicolo ritenuto

- Bisogna dire che è tutto negativo
- Nel 75% dei casi è stadio 1



Unico criterio dimensionale

 Tipicamente soglia di 8 mm nel diametro dell'asse corto definisce un linfonodo retroperitoneale sospetto

Alta specificità ma bassa sensibilità

# MR Evaluation of Normal Retroperitoneal and Pelvic Lymph Nodes

Sisa Grubnic, Sarah J. Vinnicombe, Andrew R. Norman, Janet E. Husband

Clinical Radiology march 2002

The 95th centile values for maximum short axis diameter (MSAD)

retrocrural, high left para-aortic, paracaval and interaortocaval 3 mm,

post-caval 4 mm and low left para-aortic mm

common iliac and obturator 4 mm

external and internal iliac 5 mm

hypogastric 6 mm.

Tuttavia

 differenti studi hanno dimostrato che tra il 25 e il 30% dei pazienti hanno metastasi occulte che non possono essere individuate dalle metodiche di imaging  FDG PET non è utile nelllo staging nei pazienti in stadio I in quanto ha problemi nell'individuare piccoli volumi di malattia

Limite -ufficiale- 4-5 mm

## Tetrahedral site: Fe3+ Octahedral site: Fe<sup>3+</sup>, Fe<sup>3+</sup> Efferent lymphatics Intravenous injection Metastasis Afferent lymphatics Iron particles Lymphocytes Metastasis / Macrophage After annenvirontely 74 hours

### Mri with iron oxides particles

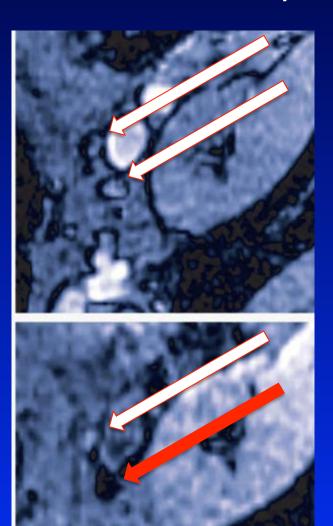


Table 2. Sensitivity, Specificity, Accuracy, and Positive and Negative Predictive Values of MRI Alone and MRI with Lymphotropic Superparamagnetic Nanoparticles.

Variable	MRI Alone	MRI with Lymphotropic Superparamagnetic Nanoparticles	P Value
Results per patient (n=80) Sensitivity (%) Specificity (%) Accuracy (%) Positive predictive value (%) Negative predictive value (%)	45.4 78.7 65.0 60.0 67.2	100 95.7 97.5 94.2 100	<0.001
Results per individual lymph nodes of all sizes (n=334) Sensitivity (%) Specificity (%) Accuracy (%) Positive predictive value (%) Negative predictive value (%) Area under the curve	35.4 90.4 76.3 55.9 80.3 0.756	90.5 97.8 97.3 95.0 97.8 0.975	<0.001 <0.001
Results for nodes with a short-axis diameter of 5–10 mm (n=45) Sensitivity (%) Specificity (%) Accuracy (%) Positive predictive value (%) Negative predictive value (%)	28.5 87.2 78.3 28.5 87.2	96.4 99.3 98.9 96.4 99.3	<0.001
Results for nodes with a short-axis diameter of <5 mm (n=17) Sensitivity (%) Specificity (%) Accuracy (%) Positive predictive value (%) Negative predictive value (%)	0 100 86.4 NA* 86.4	41.1 98.1 90.4 77.7 91.3	

MRI with lymphotrophic nanoparticles.

Potrebbe funzionare, ma il mdc non è più in vendita

# Potential and Limitations of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Kidney, Prostate, and Bladder Cancer Including Pelvic Lymph Node

Staging: A Critical Analysis of the Literature Gianluca Giannarini a, Giuseppe Petralia b, Harriet C. Thoeny,\* European Urology in press

DW-MRI has the potential to discriminate malignant from benign LNs because the former are expected to have an impeded diffusion due to high cellularity, resulting in low ADC value

In these studies large and small LNs were included, the smallest LN size considered was a short axis diameter of 5 mm, and none were able to define the negative predictive value of DW-MRI.

Micrometastasi?

Mancanza di standard

# Ogni quanto i controlli?

Are we scanning testis cancer patients too often?

Timoty Cilligan Cancer 2011

## Follow up

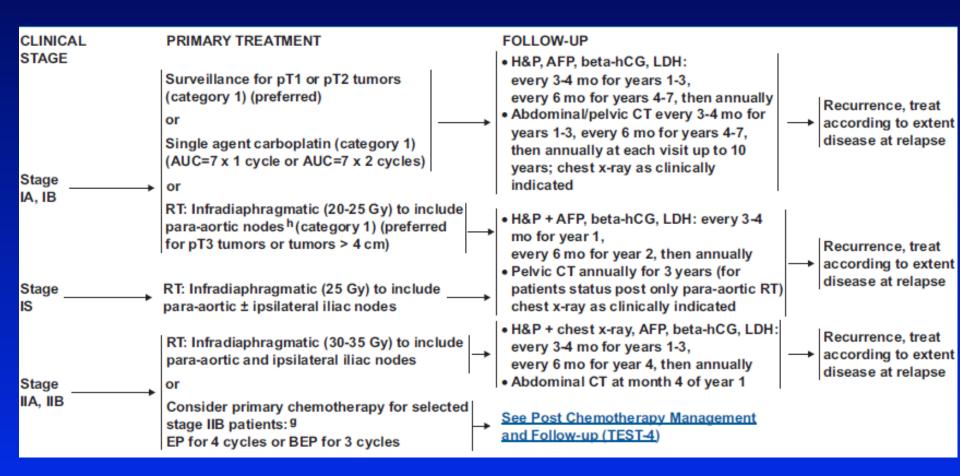
Attualmente vengono proposte o sorveglianza attiva

Marcatori ogni 3-4 mesi per anni 1-3 Ogni 6 mesi anni 4-7 Poi annuali

Ct ogni 3-4 anni per anni 1-3 Ogni 6 mesi per anni 4.7 poi annuale

O trattamento con rt

O carboplatino



In addition to clinical and serum marker assessments, imaging with CT forms the basis of surveillance strategies, but the frequency of CT studies varies greatly among centers. The potential benefit of repeated scanning must be weighed against the financial and health costs of more frequent scanning. A thoracic CT examination gives a radiation dose equivalent to 400 chest radiographs (8 vs 0.02 mSv, respectively), whereas for CT of the chest and abdomen, the dose is increased to approximately 20 mSv, which is a dose equivalent to 1,000 chest radiographs. This radiation exposure results in a 1:1,000 lifetime risk of a second cancer and leukemia in a 25-year-old patient over the subsequent 40 years

#### JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

#### ORIGINAL REPORT

#### Association of Diagnostic Radiation Exposure and Second Abdominal-Pelvic Malignancies After Testicular Cancer

Carl van Walraven, Dean Fergusson, Craig Earle, Nancy Baxter, Shabbir Alibhai, Blair MacDonald, Alan J. Forster, and Ilias Cagiannos

2569 pazienti

11,2 anni follow up

Nei primi 5 anni media di 10 TC addominopelviche

110mSv

14 tumori maligni addomino-pelvici (5/10.000)

Nell'ambito dei del tumore germinale del testicolo, dati limitati suggeriscono che la MR può rimpiazzare la TC nelll'individuare masse addominali.

Sohaib SA et al Sensitivity of MRI scanning in the diagnosis of retroperitonela disease in teesticular germ cells tumours abstract AJR 2005; 184

In alternativa le tecniche TC a bassa dose possono essere utilizzate per ridurre la esposizione alle radiazioni I risultati di un piccolo studio su 25 pazienti mostrano che un esame TC a bassa dose (minimo 20 mA, massimo 220 mA) e una TC a dose standard (minimo 40 mA massimo 440 mA erano equivalenti nell'identificare linfoadenopatie retroperitoneali.

O'Malley M et al. Testicular cancer surveillance:comparison of low dose and standard dose abdominal7pelvis ct using 64 slice multidetector scanner radiological Society of North America scientific assembly and annual meeting Oak Brook ,IL RSNA 2006:531



#### 2011 in press

UK Management Practices in Stage I Seminoma and the Medical Research Council Trial of Imaging and Schedule in Seminoma Testis Managed with Surveillance

F.H. Cafferty\*, R. Gabe\*, R.A. Huddart†, G. Rustin‡, M.P. Williams §, S.P. Stenning\*, A. Bara\*, R. Bathia\*, S.C. Freeman\*, L. Alder ||, J.K. Joffe¶

#### TC.

Quale è la frequenza ottimale?

8 centri (31%) 7 TC 6 12 18 24 36 48 60 mesi

17 centri (65%) fewer scans

