ISSN: 0213-8573
Revisiones en Cáncer
Copyright © 2025 Arán Ediciones, s. l.

Tratamiento inicial de los tumores germinales no seminomatosos

Initial treatment of non seminomatous germ cell tumors

Carlos de Zea Luque, Laura Rodríguez Lajusticia

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

Resumen

Los tumores de células germinales testiculares representan la neoplasia maligna más común en hombres jóvenes. Dada la prolongada supervivencia, incluso en casos de enfermedad metastásica, los objetivos principales incluyen preservar la fertilidad y mantener la calidad de vida de los pacientes, y reducir al mínimo la toxicidad a largo plazo de los tratamientos. La mayoría de los casos se detectan en etapas tempranas, con tasas de curación cercanas al 100 % mediante vigilancia, quimioterapia o cirugía tras la orquiectomía inguinal. En la enfermedad metastásica, la quimioterapia basada en cisplatino puede lograr remisiones completas. Aproximadamente el 60 % de los pacientes con enfermedad avanzada pertenecen al grupo de buen pronóstico, y los estudios se han enfocado en mantener la eficacia del tratamiento estándar mientras se reduce su toxicidad. Para los pacientes con pronóstico intermedio y desfavorable, la quimioterapia logra respuestas duraderas en el 75 % y 50 % de los casos respectivamente, lo que ha impulsado el desarrollo de nuevas combinaciones de fármacos y esquemas de dosis intensivas para mejorar los resultados terapéuticos.

Palabras clave:
Tumor germinal.
No seminoma.
Cáncer de testículo.
Tratamiento.

Abstract

Testicular germ cell tumors are the most common malignancy in young men. Given the high survival rates, even in cases of metastatic disease, the primary goals for these patients include preserving fertility, maintaining quality of life, and minimizing the long-term toxic effects of treatments. Most cases are detected at early stages, with cure rates close to 100 % through surveillance, chemotherapy, or surgery following inguinal orchiectomy. In metastatic disease, cisplatin-based chemotherapy can achieve complete remissions. Approximately 60 % of patients with advanced disease are classified within the good prognosis group, and studies have focused on maintaining the efficacy of standard treatment while reducing its toxicity. For patients with intermediate and poor prognosis, chemotherapy achieves durable responses in 75 % and 50 % of cases, respectively, which has driven the development of new drug combinations and dose-intensive regimens to improve therapeutic outcomes.

Keywords:
Germ cell tumor.
Non-seminomatous tumor. Testicular cancer. Treatment.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

De Zea Luque C, Rodríguez Lajusticia L. Tratamiento inicial de los tumores germinales no seminomatosos. Rev Cáncer 2025;39(1):18-30

DOI: 10.20960/revcancer.00108

Correspondencia:
Laura Rodríguez Lajusticia. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Cam. del Molino, 2. 28942 Fuenlabrada, Madrid
e-mail: laura.rodriguez@salud.madrid.org

©Copyright 2025 Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

INTRODUCCIÓN

Los tumores germinales testiculares (TCG) representan solo el 1 % de las neoplasias malignas en los hombres, siendo el tipo de cáncer más frecuente en varones de entre 15 y 34 años, y con incidencia en aumento en los últimos años. La supervivencia global de estos pacientes a 5 años es del 96 %, con variaciones según el estadio: 99,2 % en enfermedad localizada, 96 % en diseminación linfática regional y 73,4 % en metastásicos. Dado el alto índice de curación, es fundamental establecer el tratamiento más eficaz, procurando reducir los efectos adversos, tanto a corto como a largo plazo (1). Además, al afectar a pacientes jóvenes y con buen pronóstico a largo plazo, se debe preservar la fertilidad antes de iniciar el tratamiento.

Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de TCG se encuentran la criptorquidia y la atrofia testicular. Estos tumores se originan a partir de células germinales primordiales y se dividen en tumores germinales seminomatosos (TGS) (homogéneos y más frecuentes alrededor de los 35 años) y tumores germinales no seminomatosos (TGNS), (predominancia a los 25 años, con enfoque terapéutico diferente).

En hasta el 80 % de los casos de enfermedad avanzada, los niveles de alfafetoproteína (AFP) y gonadotropina coriónica humana (β-hCG) se encuentran elevados en sangre periférica. La AFP es un marcador específico de TGNS, mientras que la β-hCG puede estar elevada tanto en TGS como en TGNS. La lactatodeshidrogenasa (LDH) es otro factor pronóstico independiente.

La monitorización de estos marcadores tumorales es esencial en varias etapas (2):

- Al diagnóstico, su elevación puede sugerir la presencia de enfermedad metastásica oculta.
- Tras la orquiectomía, para evaluar la respuesta inicial.
- Durante el tratamiento y seguimiento, monitorizando la respuesta, presencia de enfermedad residual o recidiva, según el escenario.

Como abordaje inicial, se recomienda realizar una orquiectomía inguinal, independientemente del estadio, salvo que exista un compromiso clínico que requiera quimioterapia sistémica urgente. Esta intervención permite tanto el tratamiento del tumor primario como la obtención del diagnóstico histológico.

El estudio se complementa con analítica general y marcadores tumorales, tomografía computarizada (TC) abdominopélvica y radiografía o TC torácica para la estadificación del tumor. Otras pruebas como RM cerebral o rastreo óseo se reservan para situaciones clínicas especiales (Tablas I y II).

TUMORES GERMINALES NO SEMINOMATOSOS ESTADIO I

El 70 % de los TCG en global se diagnostican en estadio I (40 % en el caso de los TGNS), definiéndose como ausencia de enfermedad radiológica y normalización de los marcadores tumorales en sangre periférica tras la orquiectomía. Queda excluido de este apartado el *estadio IS* donde a pesar de pruebas de imagen sin evidencia de enfermedad, los marcadores tumorales permanecen elevados, manejándose como estadios III (3).

Alrededor del 75 % de los pacientes se curan con la cirugía del tumor primario sin requerir tratamiento adicional. El resto pueden presentar recidiva en ganglios retroperitoneales o a distancia en los primeros 2 años (4) por metástasis ocultas al diagnóstico.

Para reducir el riesgo de recurrencia, se puede emplear la quimioterapia adyuvante o la linfadenectomía retroperitoneal (RPLND), pero su uso extendido implicaría sobretratamiento para la mayoría de los pacientes. Por ello se han intentado identificar *factores de riesgo* para guiar la necesidad de adyuvancia.

- *Invasión linfovascular (LVI+):* asocia 40-55 % de recaída. Es el predictor más fuerte de recaída (OR: 4,33; IC 95 %: 3,55-5,3) (5).
- *Predominio de carcinoma embrionario (EC)* en el tumor primario sobre resto componentes (en los diversos estudios no se aclara una definición única). Su presencia puede indicar un 20-40 % de recaída (OR: 2,49-2,62; IC 95 %: 1,64-3,77) (5).
- *Otros factores:* tasa ki67, ausencia de tumor del seno endodérmico, etc.

La combinación de estos factores aumentaría el riesgo de recaída por encima del 50 %.

Las recidivas más allá de los 2-3 años son poco frecuentes (< 1 %), y en caso de ocurrir, suelen responder adecuadamente al tratamiento quimioterápico asociado a cirugía de la enfermedad residual en caso de no haberla recibido al diagnóstico, al contrario de las recidivas tras quimioterapia inicial, que asocia mayor resistencia y evolución desfavorable (6).

No existen ensayos clínicos aleatorizados que demuestren la superioridad del tratamiento adyuvante (quimioterapia o RPLND) frente al seguimiento activo. La supervivencia global específica es cercana al 100 % independientemente de la estrategia elegida. Por lo tanto, los objetivos son evitar el sobretratamiento en aquellos que no recaerán y minimizar la toxicidad a corto y largo plazo de los que se tratan.

Tablas I y II. Clasificación de tumores germinales testiculares por estadios AJCC /UICC TNM (8.ª ed.) tras la orquiectomía

T	*pTx:* No se puede evaluar el tumor primario *pT0:* No evidencia de tumor primario en testículo *pTis:* Neoplasia germinal *in situ* *pT1:* Tumor limitado a testículo (incluyendo invasión de la red testicular) sin invasión linfática *pT2:* Tumor limitado al testículo (incluyendo invasión de la *rete testis*) con invasión linfovascular o tumor que invade el tejido blando hiliar, el epidídimo o penetra la capa mesotelial visceral que cubre la superficie externa de la túnica albugínea con o sin invasión linfovascular *pT3:* El tumor invade directamente el tejido blando del cordón espermático con o sin invasión linfovascular *pT4:* El tumor invade el escroto con o sin invasión linfovascular
N	*Nx:* Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados *N0:* No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales *N1:* Metástasis con una masa ganglionar de 2 cm o menos en su mayor dimensión o múltiples ganglios, ninguno mayor de 2 cm *N2:* Metástasis con una masa ganglionar o múltiples ganglios con, al menos uno, mayor a 2 pero no mayor de 5 cm en su mayor dimensión *N3:* Metástasis con una masa ganglionar mayor de 5 cm en su mayor dimensión
M	*M0:* No enfermedad a distancia *M1a:* Metástasis en ganglios no retroperitoneales o pulmonares *M1b:* Metástasis viscerales no pulmonares
S*	*Sx:* Estudios de marcadores no disponibles o no realizados *S0:* Niveles de marcadores dentro de los límites normales *S1:* LDH < 1,5 × NΔ y hCG (mIU/mL) < 5000 y AFP (ng/mL) < 1000 *S2:* LDH 1,5 a 10 × NΔ o hCG (mIU/mL) 5000 a 50 000 o AFP (ng/mL) 1000 a 10 000 *S3:* LDH > 10 × NΔ o hCG (mIU/mL) > 50 000 o AFP (ng/mL) > 10 000
**S: marcadores tumorales en suero tras la orquiectomía (AFP, BCHG y LDH); LSN: límite superior de la normalidad.*	

Estadio clínico	Categoría TNM	S (marcadores tumorales)
0	Tis N0 M0	S0
IA IB IS	T1 N0 M0 T2-4 N0 M0 T1-4, N0 M0	S0 S0 S1-3
II A II B II C	T1-4, N1 M0 T1-4, N2 M0 T1-4, N3 M0	S0-1 S0-1 S0-1
III A III B III C	T1-4, N0-3, M1a T1-4, N1-3, M0 T1-4, N0-3, M1a T1-4, N1-3, M0 T1-4, N0-3, M1a T1-4, N0-3, M1b	S0-1 S2 S2 S3 S3 S0-3

Seguimiento activo

Sobre todo, durante los primeros 5 años, con el uso de pruebas de imagen y marcadores tumorales periódicos. Es una estrategia segura y eficaz como se ha demostrado en varios estudios retrospectivos, siendo de elección en los pacientes de bajo riesgo. Permite detectar recidivas precoces de baja carga tumoral, con buena respuesta a tratamiento y tasas de curaciones muy altas.

En los pacientes de *bajo riesgo* contamos con la siguiente evidencia:

El estudio retrospectivo SWENOTECA (7) evaluó 495 pacientes con TGNS estadio I sin invasión linfovascular (LVI-) manejados con seguimiento o quimioterapia con un ciclo de BEP (bleomicina, etopósido, cisplatino) a elección del paciente. La recaída fue mayor en la vigilancia tras 4,7 años de seguimiento (13,5 % frente a 1,3 %), fundamentalmente

los dos primeros años. Resultados similares han sido reportados por otros estudios como el del British Columbia Cancer Agency y Oregon Testis Cancer Program (8), con una superviencia global a 52 meses del 100 %.

Respecto a los pacientes *alto riesgo:*

En el caso de los 359 pacientes TGNS LVI+ incluidos en la base del proyecto SWENOTECA, 157 recibieron un ciclo de BEP y 70 pacientes dos ciclos. La tasa de recaída en pacientes con un ciclo a 8 años fue de del 3,2 %, todas ellas en retroperitoneo y de buen pronóstico (frente a 41,7 % a 5 años en los 12 pacientes LVI+ con seguimiento exclusivamente) (9).

El British Columbia Cancer Agency y el Oregon Testis Cancer Program (8), incluyó a 223 pacientes con TGNS en estadio clínico I de alto riesgo sin tratamiento tras la orquiectomía (27 % pacientes con LVI+, 49 % con tumores predominantemente EC y 17 % con ambos). Tras más de 4 años, la supervivencia específica de la enfermedad fue del 100 % con recaída del 50 % en los casos de LVI+, 20 % en los de tumores con EC predominante y 55 % si presentaban los dos factores de riesgo. A pesar de la alta recaída, la mayoría fue en el primer año del diagnóstico y como enfermedad de buen pronóstico, sin precisar en ningún caso quimioterapia de segunda línea tras el tratamiento de rescate.

Un estudio retrospectivo del Princess Margaret Hospital (10) mostró resultados similares en 125 pacientes TGNS estadio clínico I de alto riesgo sin tratamiento tras la cirugía inicial. Con una mediana de seguimiento de más de 6 años, la tasa de recaída fue del 54 % en pacientes LVI+ y 45 % en los de predominio EC, mientras que en los 246 pacientes sin factores de riesgo recurrieron el 15,8 %. La mayoría de las recidivas afectaban sólo a retroperitoneo y eran de bajo volumen. Los datos de supervivencia en conjunto para los pacientes de alto y bajo riesgo a 5 años fue del 99 %.

La vigilancia podría contemplarse en los casos de alto riesgo, siempre y cuando sea posible adherencia por parte del paciente al calendario de revisiones, para tratar precozmente la recidiva en caso de presentarse (se suele detectar por hallazgos en TC abdominopélvico, siendo el método más útil de seguimiento junto con marcadores tumorales). Si no, se debe proponer tratamiento adyuvante.

Quimioterapia

Su objetivo es disminuir la probabilidad de que la enfermedad reaparezca y evitar la necesidad de una quimioterapia de rescate, la cual requeriría más ciclos (3-4 en lugar de 1) y, en consecuencia, mayor toxicidad.

Un ciclo de BEP es una estrategia eficaz para reducir la recurrencia en pacientes con TGNS en estadio I de alto riesgo, aunque las tasas de supervivencia general son similares a las de la vigilancia. Existen varios estudios que lo respaldan, como el del German Testicular Cancer Study Group (GTCSG) (11), donde los pacientes que recibieron un ciclo de BEP (incluyendo pacientes LVI+ y LVI-) mostraron una supervivencia libre de recaída a 2 años del 99 % y una supervivencia cáncer específica del 100 %. O el estudio Reino Unido 111 (12), donde 236 pacientes LVI+ presentaron una recurrencia a 2 años del 1,3 % y con una supervivencia global del 99 % tras un ciclo de BEP.

El proyecto SWENOTECA (9) incluyó a 258 pacientes LVI+ a quienes se recomendó 1 o 2 ciclos de BEP. La recurrencia fue mayor entre los pacientes que recibieron un ciclo (157 pacientes, 3,2 % de recidiva) respecto a dos (70 pacientes, todos sin recaída). La supervivencia específica a 5 años del total de población incluida fue del 100 %.

Aunque dos ciclos de BEP podría reducir ligeramente la reaparición de la enfermedad, no hay evidencia clara de que este beneficio justifique la mayor toxicidad a largo plazo.

Linfadenectomía retroperitoneal (RPLND)

Alternativa razonable para pacientes con tumores predominantemente de teratoma y para aquellos que no se sienten cómodos con la vigilancia y desean evitar la quimioterapia. Su uso no elimina la posibilidad de BEP (hasta 30 % de los casos radiológicamente clasificados como estadio I pueden tener afectación ganglionar patológica y ser estadio II) (13). Sólo debe realizarse en centros de alta experiencia para minimizar la tasa de complicaciones (disfunción de eyaculación < 5 % y obstrucción intestinal 1 %) y no comprometer la efectividad del procedimiento.

En un ensayo de fase 3 del German Testicular Cancer Group (11), se comparó un ciclo de BEP con la RPLND en pacientes con TGNS estadio I tratados con orquiectomía. De los 382 pacientes incluidos, 42 % presentaban LVI+. La recaída a 2 años fue mayor con cirugía que con quimioterapia (8,13 % frente 0,54 %, HR 7,937; 95 % CI, 1,8-34,5), la mayoría en retroperitoneo o escroto, y en los primeros 17 meses. Esta alta tasa de recaída local podría reflejar una falta de experiencia de los centros en la realización de la RPLND, lo que subraya la importancia de la destreza del cirujano. Todos estos pacientes fueron rescatados con quimioterapia y cirugía de enfermedad residual si era necesario, sin fallecimientos por cáncer.

En pacientes con TGNS estadio I se recomienda seguimiento en caso de LVI-, salvo que no sea posible un cumplimiento adecuado de las revisiones. En caso de LVI+, las alternativas incluyen seguimiento o BEP 1 ciclo. La RPLND está en desuso en nuestro medio (Tabla III).

TUMORES GERMINALES NO SEMINOMATOSOS AVANZADOS

Incluye pacientes con estadios II, III, y aquellos sin evidencia de enfermedad radiológica, pero con persistencia de elevación de marcadores tumorales tras la orquiectomía (IS). La elección del tratamiento más adecuado se basa en la clasificación por grupos pronósticos del International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) (14), en función de localización de tumor primario (mediastínico o no), localización de metástasis (pulmonar o no) y la elevación de marcadores tumorales (AFP, β-hCG y LDH) (Tabla IV). Aunque las tablas de estadificación y estratificación de riesgo publicadas establecen un umbral de LDH de 1,5 veces el LSN como límite entre el grupo de riesgo bueno e intermedio, muchos expertos en TCG no intensificarían el tratamiento si el único factor adverso fuera una LDH entre 1,5 y 3 veces el LSN (15). Algunos prefieren un umbral de 2,5 veces el LSN, basado en datos del consorcio IGCCCG, que indican que este nivel o superior se asocia con un peor pronóstico.

Los esquemas de quimioterapia iniciales se basaban en la combinación de cisplatino con vinblastina y bleomicina (PVB) o vinblastina, bleomicina, actinomicina y ciclofosfamida (VAB), asociados a elevada toxicidad, por lo que se compararon en un fase 3 randomizado 4 ciclos de PVB con 4 de BEP, con menor tasa de remisión completa y supervivencia global con el primero. La toxicidad hematológica y pulmonar fue similar en ambas ramas, pero menos parestesias, mialgias y dolor abdominal con etopósido que con vinblastina (16), convirtiéndose BEP 4 ciclos en el tratamiento estándar.

ESTADIOS IIA/IIB

La estadificación clínica en el estadio IIA puede ser difícil, sobre todo con marcadores tumorales negativos. En un estudio retrospectivo (17) de 122 pacientes con estadio clínico IIA, solo el 60 % presentó enfermedad viable tumoral en la disección de ganglios linfáticos, lo que se traduce en una tasa de falsos positivos del 40 %. Un estudio retrospectivo ciego, donde los pacientes fueron sometidos a RPLND primaria, propone mejorar la sensibilidad y valor predictivo negativo de la TC (hasta un 91 % y 90 %, respectivamente) mediante un modelo de regresión logística, usando como punto de corte 3 mm para ganglios en la zona primaria de drenaje testicular y de 10 mm para ganglios fuera de esa zona (18).

Tabla III. Opciones de tratamiento TGNS estadios I

Tratamiento	Datos seguimiento	Recomendaciones y guías clínicas
Seguimiento activo	SLE 5 años LVI+ 50 % LVI- 88 % SG 5 años 99,7 % *(Daugaard 2014)*	NCCN: opción inicial para estadios I sin factores de riesgo (categoría IIA); a valorar en paciente con factores de riesgo (categoría IIA) ESMO: a valorar en decisión conjunta con paciente teniendo en cuenta riesgos-beneficios Grupo Español: a valorar decisión conjunta con paciente teniendo en cuenta riesgos-beneficios (categoría IIIA)
BEP x 1-2 ciclos	SLE 5 años LVI+ 97,8-100 % LVI- 98,7-100 % SG 5 años LVI+ 98,7 % LVI- 99,2 % *(Tandstad 2009 y 2014)*	NCCN: alternativa seguimiento en pacientes con o sin factores de riesgo (categoría IIA) ESMO: a valorar en decisión conjunta con paciente teniendo en cuenta riesgos-beneficios Grupo Español: a valorar decisión conjunta con paciente teniendo en cuenta riesgos-beneficios (categoría IIIA)
Linfadenectomía retroperitoneal	SLE 2 años 91,87 % SG 2 años 99-100 % *(Albers 2008)*	NCCN: alternativa a estrategias anteriores en paciente que quieren evitar quimioterapia y seguimiento (categoría IIA) ESMO: no recomendado (categoría IID) Grupo Español: no recomendado (categoría IIIA)

LVI: invasión linfovascular presente (+) o ausente (-) en pieza de orquiectomía.

Tabla IV. Definición de la clasificación pronóstica para TGNS del International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG)

Buen pronóstico	Pronóstico intermedio	Mal pronóstico
Todos los criterios: – AFP < 1000 ng/ml y BHCG < 5000 mUI/ml y LDH < 1,5 x LSN – Primario testicular o retroperitoneal – No metástasis viscerales extrapulmonares	– AFP 1000-10 000 ng/ml o BHCG 5000-50 000 mUI/ml o LDH 1,5-10 x LSN – Primario testicular o retroperitoneal – No metástasis viscerales extrapulmonares	*Algún criterio:* – AFP > 10 000 ng/ml o BHCG > 50 000 mUI/ml o LDH > 10 x LSN – Primario mediastínico – Metástasis viscerales extrapulmonares
SLE a 5 años ~ 89 % SG a 5 años ~ 92-94 %	SLE a 5 años ~ 75 % SG a 5 años ~ 80-83 %	SLE a 5 años ~ 41 % SG a 5 años ~ 48-71 %

En casos ambiguos, el seguimiento en estadios IIA con marcadores negativos puede ser adecuado, con el objetivo de evitar el sobretratamiento de los pacientes con un estadio final I. Con una vigilancia estricta, el pronóstico es excelente; incluso si un paciente experimenta progresión, la curación sigue siendo alcanzable con quimioterapia o RPLND.

Ante los buenos resultados del cisplatino en enfermedad avanzada, 195 pacientes con TCG estadio II confirmado tras RPLND, fueron randomizados a recibir quimioterapia adyuvante tras la cirugía (PVB o VAB 2 ciclos) frente a administrarla a la recidiva (PVB 4 o VAB 3 ciclos) (19). Con seguimiento de 4 años, la recidiva fue muy superior en el brazo de observación (49 % respecto al 6 % con $p < 0{,}001$), sin impacto en la supervivencia global. En cuanto a la toxicidad, destacaba la mucocutánea y trombopenia con VAB y leucopenia con PVB, sin muertes tóxicas.

Tras demostrar los beneficios de la quimioterapia adyuvante, se evaluó la posibilidad de administrarla antes de la cirugía de manera retrospectiva en pacientes con buen pronóstico en estadio IIA/B tratados en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (20). Ciento treinta y seis pacientes fueron sometidos inicialmente a RPLND, seguida de 2 ciclos de etopósido y cisplatino (EP) si se confirmaba N2-N3. Ciento dieciséis pacientes recibieron 4 ciclos de EP seguido de cirugía de masas residuales (sin importar el tamaño, encontrándose enfermedad viable en el 7,7 % y teratoma en el 25,8 % de los casos). La quimioterapia de inducción mostró una mejoría de la supervivencia libre de recidiva a los 5 años (98 % frente a 79 %, $p < 0{,}001$), sin cambios en la supervivencia global (100 % frente a 98 %, $p = 0{,}3$). Por otro lado, los pacientes en la rama de cirugía inicial recibieron menos ciclos de quimioterapia (1,4 frente a 4,2), y el 51 % de ellos pudo evitarla.

De forma general, en el tratamiento del estadio IIA/B se recomienda comenzar con quimioterapia tras orquiectomía en aquellos pacientes con persistencia de elevación de marcadores tumorales o enfermedad retroperitoneal por imagen N2-N3 (con resección posterior de la enfermedad residual por el riesgo persistencia de teratoma o enfermedad viable quimiorresistente). La RPLND de entrada se podría plantear en casos de contraindicación para quimioterapia o afectación ganglionar < 2 cm sin elevación de marcadores tumorales (recomendación IIC), pudiendo necesitar quimioterapia posterior según los resultados definitivos de anatomía patológica.

RESTO DE ESTADIOS

En caso de tumores de *buen pronóstico,* BEPx4 ciclos obtiene una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo del 90 %, por lo que se han evaluado otras alternativas en un intento de disminuir la toxicidad sin comprometer la eficacia en estos pacientes:

1. *Disminuir el número de fármacos:*
   Cuatro ciclos de EP son una opción para los pacientes con enfermedad de buen pronóstico, siendo de elección para aquellos con alto riesgo de toxicidad para bleomicina (mayores de 50 años, función renal o pulmonar comprometida, fumadores activos y/o radioterapia torácica previa).
   En un ensayo del GETUG (21), 257 pacientes con TGNS metastásicos de buen pronóstico se randomizaron a recibir 3 ciclos de BEP o 4 de EP seguido de cirugía de masas residuales. La tasa de respuesta fue similar (96,8 % con EP frente a 94,7 % con BEP). Con un seguimiento de 53 meses, EP mostró una menor supervivencia libre de eventos a los 4 años (86 % frente a 91 %, HR = 0,58 95 % CI 0,29-1,29) y supervivencia global (92 % frente 96 %, HR = 0,42 95 % CI 0,15-1,20), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los pacientes con EP recibieron menor intensidad de dosis y presentaron más retrasos en el tratamiento.
   En otro estudio de la EORTC (22) con 395 pacientes con TGNS, se comparó 3 ciclos de EP con o sin bleomicina, usando una dosis más baja de etopósido (360 mg/m^2 por ciclo en lugar de los

500 mg/m^2 por ciclo estándar). BEP mostró una tasa de respuesta completa significativamente mayor (95 % frente a 87 %, $p = 0{,}0075$), sin diferencias en supervivencia libre de progresión o global. BEP produjo mayor toxicidad pulmonar (incluyendo dos muertes por este motivo) y neurotoxicidad.

Como conclusión 4 ciclos de EP, respecto a 3 ciclos de BEP es igualmente efectivo, con toxicidad similar o menor, con una tendencia no significativa hacia una mayor supervivencia global con BEP.

2. *Disminuir el número de ciclos o disminución de dosis*: El estudio de Einhorn (23) asignó aleatoriamente a 184 pacientes con enfermedad diseminada mínima o moderada en quienes no era posible el tratamiento local, a recibir BEP 3 o 4 ciclos. La tasa de respuesta completa fue del 83 % con 3 ciclos y 89 % con 4 ciclos, alcanzando un 98 % y 100 % respectivamente tras la cirugía de la enfermedad residual. La tasa global de recidiva fue del 6 %, con tres casos en cada grupo, y la supervivencia libre de enfermedad del 92 % en ambos, mostrando una reducción significativa en la toxicidad con un ciclo menos, lo que fue confirmado en una actualización posterior (24).

   La EORTC y la MRC realizaron un estudio de no inferioridad (25) con 812 pacientes de buen pronóstico (77 % TGNS) aleatorizados para recibir 3 ciclos de BEP frente a BEP durante 3 ciclos seguido de 1 ciclo de EP, además de administrar los fármacos en 5 o 3 días. La tasa de respuesta completa favorecía numéricamente al esquema de 4 ciclos, pero la supervivencia libre de progresión a los dos años fue equivalente entre números de ciclos (90,4 % para 3 ciclos frente a 89,1 % para 4 ciclos) y entre los regímenes de 5 o 3 días de quimioterapia (88,8 % para 5 días frente a 89,7 % para 3 días). La densidad de la dosis fue similar en ambos grupos, así como la toxicidad hematológica; sin embargo, los pacientes tratados con 4 ciclos presentaron más neurotoxicidad aguda y pulmonar, mientras que la ototoxicidad fue superior en el régimen de 3 días. Estos resultados demostraron que BEP durante 3 ciclos es equivalente en eficacia a BEP durante 3 ciclos seguido de EP, con mejor tolerancia, y que la misma dosis total por ciclo se puede administrar en 3 días en lugar de 5 sin afectar la eficacia de BEP.

   Respecto a reducción de dosis, en un ensayo realizado por el Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group, 166 hombres fueron asignados aleatoriamente a recibir tres ciclos de BEP estándar (Tabla III) o cuatro ciclos de un régimen modificado de BEP (bleomicina 30 unidades en el día 1; etopósido 120 mg/m^2 en los días 1, 2 y 3; cisplatino 100 mg/m^2 en el día 1) cada 21 días. El estudio fue interrumpido prematuramente porque el brazo con BEP modificado mostró peores resultados: BEP estándar se asoció con mayor supervivencia global a 8 años (92 % frente a 83 %, HR0.38, IC 0,15-0,97) y menor toxicidad, sin diferencias en la supervivencia libre de progresión (26).

3. *Cambio de cisplatino por carboplatino:*

   El carboplatino es un análogo del cisplatino con menor toxicidad gastrointestinal, renal, auditiva y neurológica.

   Un estudio fase 3 (27) con 265 pacientes con TGS y TGNS de buen pronóstico comparó 4 ciclos de EP versus EC (etopósido y carboplatino). EC mostró mayor toxicidad hematológica y fiebre neutropénica (37 % frente a 23 %), mientras que EP presentó más ototoxicidad (23 % frente a 14,5 %) y neuropatía periférica (31 % frente a 11 %). Las tasas de respuesta completa fueron similares (88 % EC frente a 90 % EP, $p = 0{,}30$), pero la recidiva fue mayor con EC (12 % frente a 3 %). Tras 22,4 meses de seguimiento, la supervivencia libre de recidiva y eventos fue inferior con EC, sin diferencias en supervivencia global. La inferioridad del carboplatino podría deberse a la dosis (inicialmente más bajas), duración de ciclos (28 días en vez de 21) y omisión de bleomicina.

   La EORTC y MRC (28) evaluaron la equivalencia en supervivencia libre de fallo al tratamiento entre cisplatino y carboplatino en TGNS de buen pronóstico. Trescientos pacientes recibieron BEP y 298 CEB (carboplatino, etopósido y bleomicina), ambos cada 21 días y por cuatro ciclos, con bleomicina limitada a dosis de 30 UI en total por ciclo. La respuesta completa a la quimioterapia sola o con resección de enfermedad residual fue superior en la rama de cisplatino (94,4 % frente a 87,3 %, $p = 0{,}009$), así como la supervivencia libre de fallo al tratamiento al primer año (91 % frente a 77 %, $p < 0{,}001$) y la supervivencia global a 3 años (97 % frente a 90 %, $p = 0{,}003$). CEB estaba asociado a mayor trombopenia severa y mucositis, y BEP con neuropatía periférica y toxicidad renal.

   Otro ensayo comparó 3 ciclos de BEP estándar frente 4 de CEB. El estudio se cerró tras objetivar en 54 pacientes una mayor tasa de recaía y mortalidad con carboplatino a pesar de menor toxicidad (29).

   En resumen, 4 ciclos de EP son igual de efectivos que 3 ciclos de BEP en pacientes de buen pronóstico. A pesar de ello, el tratamiento estándar se mantiene con 3 ciclos de BEP, salvo contraindicación para bleomicina. Sustituir cisplatino por carboplatino o reducir las dosis de los fármacos, en un intento de disminuir toxicidad, puede comprometer el pronóstico del paciente.

En cuanto a los tumores de *intermedio o mal pronóstico*, hasta el 30-40 % de los pacientes presentarán recidiva o

no responderán al tratamiento de primera línea con cisplatino, por lo que se han estudiado alternativas para mejorar resultados del BEP convencional:

1. *Asociación a otros fármacos:*
   En un intento de evitar la bleomicina, se exploró sustituirla por ifosfamida (VIP). En un ensayo del ECOG, SWOG y CALGB (30,31), 299 pacientes con enfermedad avanzada (incluyendo TGS y TGNS) se asignaron aleatoriamente a recibir 4 ciclos de BEP o de VIP. Con un seguimiento medio de 7,3 años, los resultados mostraron tasas similares de supervivencia libre de progresión (58 % con BEP frente a 64 % con VIP) y supervivencia global (67 % BEP frente 69 % VIP), pero con significativamente mayor toxicidad hematológica grado 3-4 con VIP (89 % frente a 73 %). En otro ensayo aleatorizado similar con 84 pacientes exclusivamente con TGNS de riesgo intermedio (32), las tasas de supervivencia libre de progresión fueron similares a los 5 años (85 % con VIP frente a 83 % con BEP), con baja tasa de mortadidad (una frente a dos pacientes). VIP produjo mayor leucopenia grado 3-4 (89 % frente a 37 % con BEP), sugiriendo que, si bien VIP puede ser efectivo para pacientes no candidatos a bleomicina, se asocia con una mayor toxicidad hematológica.
   En un estudio fase 3 de la EORTC (33), se evaluó la adición de paclitaxel al régimen estándar BEP (T-BEP) en pacientes con TCG de pronóstico intermedio. A pesar de un reclutamiento lento y el cierre precoz del estudio tras incluir a 337 pacientes, se observó una mayor tasa de respuesta completa con T-BEP (71,6 %) frente a BEP (59,9 %), sin diferencias en supervivencia libre de progresión ni global a tres años. Hubo más neutropenia grado 3-4 con BEP que con T-BEP, debido a que el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas estaba restringido a profilaxis secundaria en el triplete y se administraba por protocolo desde el principio con paclitaxel.
   Contamos con evidencia de algunos estudios con paclitaxel, ifosfamida y cisplatino (TIP) en primera línea de tratamiento. En 2016, un estudio fase 2 (34) en TGNS pronóstico intermedio y malo, mostró tasas de respuesta completas del 68 %, supervivencia libre de progresión a 3 años de 72 % (63 % pronóstico malo y 90 % en intermedio) y supervivencia global del 91 % (87 y 100 % respectivamente). Estos resultados llevaron al desarrollo de un ensayo fase 2 aleatorizado (35) que comparó TIP con BEP, sin demostrar mejoría en la tasa de respuestas a 6 meses (76 % frente a 73 %), ni en la supervivencia libre de progresión a un año (72 % en ambos brazos). Estos hallazgos sugieren que TIP podría ser una alternativa para pacientes con contraindicación a bleomicina, pero sin evidencia clara de superioridad sobre BEP. Se está llevando a cabo un estudio fase 3, a la espera de resultados (NCT02582697).
2. *Quimioterapia altas dosis (QAD):*
   La QAD ha sido evaluada como una estrategia terapéutica en pacientes con TGNS de mal pronóstico, con el objetivo de mejorar las tasas de respuesta y supervivencia.
   En un estudio de fase 3 aleatorizado en 2007 (36), compararon 4 ciclos de BEP con un esquema que incluía QAD con carboplatino, etopósido y ciclofosfamida, seguido de trasplante de precursores de células hematopoyéticas en pacientes de pronóstico intermedio y malo, sin encontrar una mejora significativa en la tasa de respuesta completa (52 % frente a 48 %, $p = 0,53$) ni en la supervivencia global. Los pacientes con descenso lento de los marcadores tumorales a pesar del tratamiento tenían peor supervivencia libre de progresión y global respecto a los de descenso adecuado ($p = 0,02$ y $p = 0,03$ respectivamente), y en estos pacientes de peor pronóstico, la QAD mostró un beneficio relativo en duración de respuesta completa a 1 año frente a BEP convencional (61 % frente a 34 %, $p = 0,03$).
   Otro fase 3 aleatorizado posterior (37) comparó el uso de VIP seguido de QAD frente a BEP estándar en pacientes exclusivamente de mal pronóstico, sin demostrar una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión ni en la supervivencia global. En conjunto, estos hallazgos sugieren que, aunque la QAD puede ser beneficiosa en ciertos subgrupos de pacientes con TGNS de mal pronóstico, su uso como estrategia de primera línea no ha demostrado una clara superioridad sobre los regímenes convencionales de BEP o VIP, con mayor toxicidad hematológica grado 4.
3. *Otros:*
   Varios estudios han tratado de mejorar los resultados del tratamiento convencional de los TGNS de mal pronóstico, utilizando intensificación de dosis, esquemas secuenciales o alternantes, y quimioterapia de inducción previa a BEP, pero sin demostrar superioridad frente al tratamiento estándar con BEP x 4 ciclos.
   En relación con esquemas de inducción con quimioterapia, cabe destacar un estudio aleatorizado en 1998 (38) donde se comparó un régimen intensivo de inducción-secuencial con BOP/VIP-B (bleomicina, vincristina, cisplatino/etopósido, ifosfamida, cisplatino y bleomicina) frente a BEP/EP en pacientes con TGNS de mal pronóstico, sin encontrar diferencias significativas en la respuesta completa ni en la supervivencia libre de progresión, aunque la intensificación/inducción se asoció con una mayor toxicidad. Posteriormente en 2005, otro

estudio (39) evaluó el esquema C-BOP -cisplatino, vincristina, bleomicina y carboplatino seguido de vincristina y bleomicina/BEP en pacientes de pronóstico intermedio y pobre, reportando una tasa de supervivencia libre de progresión a un año del 81,8 %, similar a la observada con otros regímenes, pero con toxicidades manejables.

El estudio GETUG-13 (40) evaluó la eficacia y toxicidad de un tratamiento personalizado de quimioterapia basado en la evolución de los marcadores tumorales en pacientes con TGNS de mal pronóstico. Se asignaron 263 pacientes a recibir un ciclo inicial de BEP. Tras el mismo, aquellos pacientes que presentaron una disminución favorable de los marcadores tumorales (51 pacientes), continuaron con tres ciclos adiciones de BEP, con una tasa de respuestas del 45 %. Los 203 paciente que presentaron una disminución desfavorable de marcadores, fueron aleatorizados a recibir el tratamiento estándar con 3 ciclos más de BEP o un régimen de dosis intensificado con T-BEP y oxaliplatino seguido de cisplatino, ifosfamida y bleomicina. Los resultados a 5 años mostraron que la supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor en el grupo de dosis densas en comparación con el grupo BEP convencional (58,9 % frente a 46,7 %, HR 0,65, $p = 0{,}036$), sin diferencias significativas en la supervivencia global (70,9 % frente a 61,3 %, HR = 0,74, $p = 0{,}22$). Además, los pacientes en el grupo de dosis densas tuvieron mayor tasa de respuestas (40 % frente a 30 %), menos necesidad de QAD (8 % frente a 17 %). Aunque se observó una mayor neurotoxicidad en el grupo de dosis densas al primer año, los efectos secundarios fueron manejables a largo plazo. Estos resultados sugieren un impacto positivo con las dosis densas en pacientes de mal pronóstico con evolución desfavorable durante el tratamiento, pero pendiente de validar en más estudios futuros.

El manejo de los pacientes con TGNS de mal pronóstico es complejo, y se recomienda hacer en centros de referencia con amplia experiencia. El tratamiento estándar sigue siendo BEP x 4 ciclos, pudiendo utilizarse VIP en los pacientes con riesgo de toxicidad pulmonar. Es fundamental la determinación de marcadores tumorales durante los primeros ciclos de quimioterapia, para poder identificar aquellos sin descenso adecuado de los mismos (factor de mal pronóstico) que podrían beneficiarse de esquemas de dosis densas precozmente, quedando pendiente definir qué régimen sería el más adecuado.

MANEJO DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL

En los casos de enfermedad avanzada, es esencial realizar una evaluación periódica de los marcadores tumorales durante el tratamiento y una valoración radiológica al finalizarlo. Si los marcadores tumorales siguen elevados de manera persistente a pesar de la quimioterapia, se debe considerar iniciar un tratamiento de segunda línea.

Se considera respuesta completa cuando las lesiones metastásicas desaparecen o queda una mínima enfermedad residual (menos de 1 cm), con los marcadores tumorales dentro de los valores normales. En estos pacientes, se opta por un seguimiento, ya que la supervivencia específica es casi del 100 % (41,42). Algunos expertos sugieren realizar RPLND en pacientes con masas residuales subcentimétricas o no resueltas, especialmente si hay teratoma o tumor de saco vitelino en el tumor primario. En un estudio retrospectivo, pacientes de pronóstico intermedio o malo con respuesta completa a la quimioterapia sin RPLND tuvieron una tasa de recaída del 18 %, respecto aquellos con RPLND (en los que se encontró teratoma en el 48 % y tumor viable en el 12 %), sin diferencias en supervivencia global (43).

Si persiste enfermedad residual mayor de 1 cm, pero los marcadores tumorales se negativizan, debe realizarse una resección para confirmar la histología (necrosis o fibrosis en 67 % de los casos, teratoma en 26 %, tumor germinal viable en el 7 % [44]) y decidir la estrategia a seguir. La resección incompleta de la enfermedad residual, la presencia de enfermedad viable mayor del 10 %, o el pronóstico intermedio o malo, son factores independientes de progresión y supervivencia (45), por lo que se recomienda quimioterapia adicional tras la cirugía, aunque no se ha demostrado un impacto en la supervivencia en comparación con el seguimiento y el tratamiento a la recidiva (46). En casos de enfermedad residual en múltiples áreas, el manejo es más complejo, ya que puede haber discordancia entre los hallazgos patológicos en diferentes regiones (principalmente en el tórax y el retroperitoneo) (47). Si el diagnóstico patológico de la RPLND muestra teratoma o tumor viable, se recomienda cirugía para el resto de localizaciones, aunque en el caso de necrosis, el manejo es controvertido en algunos casos.

SEGUIMIENTO Y TOXICIDAD A LARGO PLAZO

El objetivo principal del seguimiento en pacientes con TCG testiculares es el diagnóstico y tratamiento precoz de las recidivas, así como el control del testículo contralateral y los efectos secundarios a largo plazo derivados de los tratamientos administrados. Aunque no existe un consenso claro sobre el protocolo óptimo de seguimiento, en general se realiza durante los primeros cinco años tras el diagnóstico debido a la baja incidencia de recidivas tardías (Tabla V).

Tabla V. Calendario de seguimiento y revisiones TGNS propuesto por el Grupo Germinal

Estadio	Tratamiento	Pruebas complementarias	Periodicidad (meses)				
			1.º	2.º	3.º	4.º	5.º
I	Seguimiento	Exploración física y MT	2	3	4	12	12
		TC Tórax	4	6	A los 60 meses		
		TC abdominopélvico/RM	4	6	A los 60 meses		
I	BEP adyuvante	Exploración física y MT	3	3	6	6	12
		Rx tórax	6	12	12	A los 60 meses	
		TC abdominopélvico/RM	6	12	12	A los 60 meses	
II-III	BEP +/- cirugía de enfermedad residual	Exploración física y MT	2	3	6	6	6
		TC tórax	6	6	12	12	12
		TC abdominopélvico/RM	6	6	12	12	12

La neuropatía periférica inducida por cisplatino afecta al 20-30 % de los pacientes 5-10 años después del tratamiento. También es común la ototoxicidad, como tinnitus y pérdida auditiva. Otras toxicidades como el deterioro renal (hasta el 30 %), fibrosis pulmonar (5-10 %), fatiga crónica (17 %), ansiedad (17-38 %) y depresión (5-12 %) son más frecuentes en supervivientes de TCG testiculares que en la población general (48). Los oncólogos deben estar atentos a estas complicaciones para ofrecer medidas preventivas y tratamiento.

Debido a que la exposición a radiación durante el seguimiento con TC también puede contribuir a un aumento de tumores sólidos se han planteado otras opciones para disminuir este riesgo, como la TC de baja intensidad de dosis, con imágenes comparables a TC convencional y una reducción de hasta el 67 % de dosis de radiación (49).

Se ha observado un aumento de la incidencia de tumores sólidos tras la quimioterapia, con un riesgo de entre 3-7 veces superior de cáncer de riñón, tiroides y tejidos blandos (50) respecto a pacientes tratados con cirugía solo, con un periodo de latencia de unos 10 años. También en relación con radioterapia (51), fundamentalmente en las zonas próximas e incluidas en el campo de radiación (vejiga, riñón, estómago, páncreas, colon y recto, pulmón, melanoma, tejido conectivo y tiroides). El riesgo es mayor en pacientes que reciben la combinación de quimioterapia y radioterapia que con cada uno de ellos por separado. En cuanto a tumores hematológicos, el etopósido se ha relacionado con mayor riesgo de leucemias, sobre todo mieloide aguda y linfoblástica, diagnosticadas durante los primeros 10 años tras el tratamiento (52).

La quimioterapia aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares (de 1,4 a 7,1 veces mayor que la población general), con una incidencia del 7 % de angina, infarto y muerte súbita a edades más tempranas (53). En un estudio retrospectivo noruego con más de 4500 pacientes tratados entre 1976 y 2007 (54), en torno al 5 % de ellos desarrollaron alguno de estos eventos, siendo este riesgo mayor con la quimioterapia combinada con cisplatino, respecto a orquiectomía sola (HR 1,9). Se identificaron como factores de riesgo el haber recibido quimioterapia, obesidad al diagnóstico, hábito tabáquico, desarrollo de Raynaud y dislipemia tras el tratamiento y la historia familiar. Hasta el 35 % de los pacientes de este estudio presentaban síndrome metabólico, independientemente del tipo de tratamiento.

El hipogonadismo se ha asociado a obesidad, dislipemia, hiperglucemia, enfermedad cardiovascular, procoagulabilidad, pérdida de masa ósea y disfunción eréctil, con una incidencia de hasta el 38 % de los pacientes con tumores germinales testiculares (55). Aumenta con la intensidad de los tratamientos, con un riesgo relativo respecto controles sanos no significativo tras la orquiectomía, pero que asciende a 3,5 con radioterapia y 4,8 con quimioterapia (56). En cuanto a la fertilidad, hasta el 25 % de los pacientes pueden tener azoospermia al diagnóstico, la quimioterapia y la radioterapia también puede inducirla, y la RPLND puede causar problemas de eyaculación retrógrada y aspermia. Por estos motivos, es fundamental la criopreservación de semen en estos pacientes, incluso antes de la orquiectomía (57), con una tasa de éxito de hasta el 50 % en reproducción asistida, sin haberse observado un aumento en el riesgo de malformaciones en los hijos (58).

Dada la edad joven de presentación de este tipo de tumores y la alta tasa de curación, es fundamental el control de la morbimortalidad asociada a los tratamientos de estos muy largos supervivientes con importante repercusión en su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Testicular Cancer Statistics SEER 2023. Available from: https://seer.cancer.gov. Updated 16 Nov 2023.
2. Bower M, Rustin GJ. Serum tumor markers in germ cell cancers. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, editors. Textbook of genitourinary oncology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 931.
3. Klepp O, Flodgren P, Maartman-Moe H, Lindholm CE, Unsgaard B, Teigum H, et al. Early clinical stages 8CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer: value of pre- and post- orchiectomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. Swedish-Norweigian Testicular Cancer Project (SWENOTECA). Ann Oncol 1990;1:281-8. DOI: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a057749
4. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, Cohn-Dedermark G, Chung PW, Jewett MA, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. J Clin Oncol 2015;33:51-7. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2116
5. Blok JM, Pluim I, Daugaard G, Wagner T, Jóźwiak K, Wilthagen EA, et al. Lymphovascular invasion and the presence of embryonal carcinoma as risk factors for occult metastatic disease in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumour: a systematic review and meta-analysis. BJU Int 2020;125:355-68. DOI: 10.1111/bju.14967
6. Richardson NH, Althouse SK, Ashkar R, Cary C, Masterson T, Foster RS, et al. Late relapse of germ cell tumors after prior chemotherapy or surgery only. Clin Genitourin Cancer 2023;21:467-74. DOI: 10.1016/j.clgc.2023.03.018
7. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, Cavallin-Stahl E, Stierner U, Solberg A, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. J Clin Oncol 2009;27:2122-8. DOI:10.1200/JCO.2008.18.8953
8. Kollmannsberger C, Moore C, Chi KN, Murray N, Daneshmand S, Gleave M, et al. Non-risk-adapted surveillance for stage I nonseminomatous germ cell tumors: disminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy. Ann Oncol 2010;21:1296-301. DOI: 10.1093/annonc/mdp473
9. Tandstad T, Ståhl O, Håkansson U, Dahl O, Haugnes HS, Klepp OH, et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma: mature and expanded results from the SWENOTECA group. Ann Oncol 2014;25:2167-72. DOI:10.1093/annonc/mdu375
10. Sturgeon JF, Moore MJ, Kakiashvili DM, Duran I, Anson-Cartwright LC, Berthold DR, et al. Non-risk-adapted surveillance in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: the Princess Margaret Hospital's experience. Eur Urol 2011;59:556-62. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.12.010
11. Albers P, Siener R, Krege S, Schmelz HU, Dieckmann KP, Heidenreich A, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial Ah 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol 2008;26:2966-72. DOI:10.1200/JCO.2007.12.0899
12. Cullen M, Huddart R, Joffe J, Gardiner D, Maynard L, Hutton P, et al. The 111 study: a single arm, phase 3 trial evaluating one cycle of bleomycin, etoposide and cisplatin as adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis. Eur Urol 2020;77:344-52. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.11.022
13. Stephenson AJ, Sheinfeld J. Management of patients with low-stage nonseminomatous germ cell testicular cancer. Curr Treat Options Oncol 2005;6:367-77. DOI: 10.1007/s11864-005-0040-z
14. Gillessen S, Sauvé N, Collette L, Daugaard G, de Wit R, Albany C, et al. Predicting outcomes in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): results from de IGCCCG update consortium. J Clin Oncol 2021;39:1563-74. DOI:10.1200/JCO.20.03296
15. Funt SA, McHugh DJ, Tsai S, Knezevic A, O'Donnell D, Patil S, et al. Four cycles of etoposide plus cisplatin for good-risk advanced germ cell tumors. Oncologist 2021;26:483-92. DOI: 10.1002/onco.13719
16. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. N Engl J Med 1987;316:1435-40. DOI:10.1056/NEJM198706043162302
17. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Kattan MW, Stasi J, Bajorin DF, et al. Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer: impact of patient selection factor son outcome. J Clin Oncol 2005;23:2781-8. DOI:10.1200/JCO.2005.07.132
18. Leibovitch L, Foster RS, Kopecky KK, Donohue JP. Improved accuracy of computed tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. J Urol 1995;15:1759-63
19. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, Muggia FM, Weiss RB, Donohue JP, et al. Inmediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in patological stage II testicular cancer. N Engl J Med 1987;317:1433-8. DOI: 10.1056/NEJM198712033172303
20. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, Stasi JP, Sheinfeld J. Non randomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell tumors. J Clin Oncol 2007;25:5597-602. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.0808
21. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, Théodore C, Chevreau C, Geoffrois L, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a ranzomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). Ann Oncol 2007;18:917-24. DOI:10.1093/annonc/mdm062
22. de Wit R, Stoter G, Kaye SB, Sleijfer DT, Jones WG, ten Bokkel Huinink WW, et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 1997;15:1837-43. DOI:10.1200/JCO.1997.15.5.1837
23. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, Birch R, Drasga R, Omura G, et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol. J Clin Oncol 1989;7:387-91. DOI:10.1200/JCO.1989.7.3.387
24. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of trhee versus four cycles of bleomycin, etoposide and cisplatin in favorable-prognosis germ cell tumors.: the Indian University experience. J Clin Oncol 1998;16:702-6. DOI:10.1200/JCO.1998.16.2.702
25. De Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PH, Mead GM, Fosså SD, et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of an 3- or 5-day schdeule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. J Clin Oncol 2001;19:1629-40. DOI:10.1200/JCO.2001.19.6.1629
26. Grimison PS, Stockler MR, Thomson DB, Olver IN, Harvey VJ, Gebski VJ, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ cell tumors: updated analysis of a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2010;102:1253-62. DOI: 10.1093/jnci/djq245

27. Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG, Mazumdar M, Motzer RJ, Scher HI, et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multiinstitutional study. J Clin Oncol 1993;11:598-606. DOI:10.1200/JCO.1993.11.4.598
28. Horwich A, Sleijfer DT, Fosså SD, Kaye SB, Oliver RT, Cullen MH, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide and cisplatin compared with bleomycin, etoposide and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer trial. J Clin Oncol 1997;15:1844-52. DOI:10.1200/JCO.1997.15.5.1844
29. Bokemeyer C, Köhrmann O, Tischler J, Weissbach L, Räth U, Haupt A, et al. A randomized trial of cisplatin, etoposide and bleomycin (PEB) versus carboplatin, etoposide and bleomycin (CEB) for patients with good-risk metastatic non-seminomatous germ cell tumors. Ann Oncol 1996;7:1015-21. DOI: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a010493
30. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B study. J Clin Oncol 1998;16:1287-93. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.4.1287
31. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, Nichols CR, Crawford ED, Vogelzang N, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. Cancer 2003;97:1869-75. DOI: 10.1002/cncr.11271
32. de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, de Prijck L, et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research ande Treatment of Cancer. Br J Cancer 1998;78:828-32. DOI: 10.1038/bjc.1998.587
33. De Wit R, Skoneczna I, Daugaard G, De Santis M, Garin A, Aass N, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel-bleomycin-etoposide and cisplatin (T-BEP) to standard BEP in intermediate-prognosis germ cell cancer: intergroup study EORTC 30983. J Clin Oncol 2012;30:792-9. DOI:10.1200/JCO.2011.37.0171
34. Feldman DR, Hu J, Dorff TB, Lim K, Patil S, Woo KM, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin efficacy for first-line treatment of intermediate- or poor-risk germ cell tumors. J Clin Oncol 2016;34:2478-83. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.7899
35. Feldman DR, Hu J, Srinivas S, Stadler WM. Multicenter randomized phase II trial of TIP versus BEP for intermediate- or poor-risk germ cell tumors. J Clin Oncol 2018;36(15 Suppl):4508.
36. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, Bacik J, Richardson PG, Vogelzang NJ, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. J Clin Oncol 2007;25:247-56. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.4528
37. Daugaard G, Skoneczna I, Aass N, De Wit R, De Santis M, Dumez H, et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). Ann Oncol 2011;22:1054-61. DOI: 10.1093/annonc/mdq575
38. Kaye SB, Mead GM, Fossa S, Cullen M, de Wit R, Bodrogi I, et al. Intensive induction-sequential chemotherapy with BOP/VIP-B compared with treatment with BEP/EP for poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumor: a randomized Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer study. J Clin Oncol 1998;16:692-701. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.2.692
39. Fosså SD, Paluchowska B, Horwich A, Kaiser G, de Mulder PHM, Koriakine O, et al. Intensive induction chemotherapy with C-BOP/BEP for intermediate- and poor-risk metastatic germ cell tumours (EORTC trial 30948). Br J Cancer 2005;93:1209-14. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602830
40. Fizazi K, Le Teuff G, Fléchon A, Pagliaro L, Mardiak J, Geoffrois L, et al. Personalized chemotherapy based on tumor marker decline in poor-prognosis germ-cell tumors: updated analysis of the GETUG-13 phase III trial. J Clin Oncol 2024;42:3270-80. DOI: 10.1200/JCO.23.01960
41. Kollmannsberger C, Daneshmand S, So A, Chi KN, Murray N, Moore C et al. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. J Clin Oncol 2010;28:537-42. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.0755
42. Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SDw, Foster RS, Einhorn LH. Long-term follow-up of Cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors: is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? J Clin Oncol 2010;28:531-6. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.0714
43. Antonelli L, Ardizzone D, Ravi P, Bagrodia A, Mego M, Dansehmand S, et al. Risk of residual cancer after complete response following first-line chemotherapy in men with metastatic non-seminomatous germ cell tumour and International Germ Cell Cancer Cooperative Group intermediate/poor prognosis: A multi-institutional retrospective cohort study. Eur J Cancer 2023;182:144-54. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.12.032
44. Oldenburg J, Alfsen GC, Lien HH, Aass N, Waehre H, Fossa SD. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. J Clin Oncol 2003;21:3310-7. DOI: 10.1200/JCO.2003.03.184
45. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, Germà-lluch JR, Bouzy J, Ragan D, et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy- - results from an international study group. J Clin Oncol 2001;19:2647-57. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.10.2647
46. Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A, Chen I, Salvioni R, Hartmann JT, et al. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. Ann Oncol 2008;19:259-64. DOI: 10.1093/annonc/mdm472
47. Hartmann JT, Candelaria M, Kuczyk MA, Schmoll HJ, Bokemeyer C. Comparison of histological results from the resection of residual masses at different sites after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours. Eur J Cancer 1997;33:843-7. DOI: 10.1016/s0959-8049(96)00517-5
48. Fung C, Dinh PC, Fossa SD, Travis LB. Testicular cancer survivorship. J Natl Compr Canc Netw 2019;17:1557-68. DOI: 10.6004/jnccn.2019.7369
49. Murphy KP, Crush L, O'Neill SB, Foody J, Breen M, Brady A, et al. Feasibility of low-dose CT with model-based iterative image reconstruction in follow-up of patients with testicular cancer. Eur J Radiol Open 2016;3:38-45. DOI: 10.1016/j.ejro.2016.01.002
50. Fung C, Fossa SD, Milano MT, Oldenburtg J, Travis LB. Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population based study. J Clin Oncol 2013;31:3807-14. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.3409
51. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. J Natl Cancer Inst 2005;97:1354-65. DOI: 10.1093/jnci/dji278
52. Haugnes HS, Bosl GJ, Boer H, Gietema JA, Brydøy M, Oldenburg J, et al. Long term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow up. J Clin Oncol 2012;30:3752-63. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.4431.
53. Fung C, Fossa SD, Milano MT, Sahasrabudhe DM, Peterson DR, Travis LB. Cardiovascular disease mortality after chemotherapy

or surgery testicular nonseminoma: a population-based study. J Clin Oncol 2015;33:3105-15. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.3654
54. Lubberts S, Groot HJ, de Wit R, Mulder S, Witjes JA, Kerst M, et al. Cardiovascular disease in testicular cancer survivors: identification of risk factors and impact on quality of life. J Clin Oncol 2023;41:3512-22. DOI: 10.1200/JCO.22.01016
55. Zaid MA, Dinh PC, Monahan PO, Fung C, El-Charif O, Feldman DR, et al. Adverse health outcomes in relationship to hypogonadism after chemotherapy: a multicenter study of testicular cancer survivors. J Natl Compr Cancer Netw 2019;17:459-68. DOI: 10.6004/jnccn.2018.7109
56. Nord C, Bjøro T, Ellingsen D, Mykletun A, Dahl O, Klepp O, et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. Eur Urol 2003;44:322-8. DOI: 10.1016/s0302-2838(03)00263-x
57. Tverye A, Nangia A, Fantus RJ. Testicular cancer survivorship and fertility preservation. Urol Clin North Am 2024;51:429-38. DOI: 10.1016/j.ucl.2024.03.011
58. Fung C, Dinh P Jr, Ardeshir-Rouhani-Fard S, Schafer K, Fossa SD, Travis LB. Toxicities associated with cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy in long-term testicular cancer survivors. Adv Urol 2018;2018:8671832. DOI: 10.1155/2018/8671832