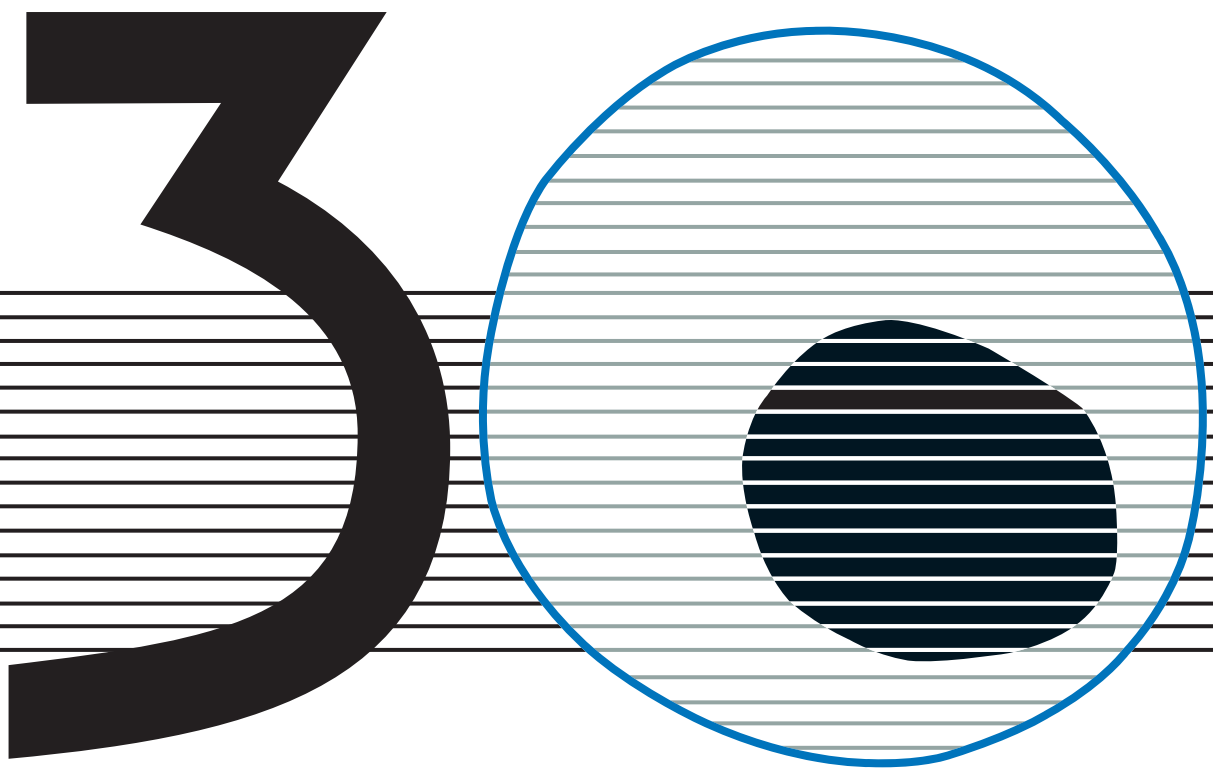


revisiones en

CÁNCER

TUMORES GERMINALES DEL TESTÍCULO

VOL. 31. NÚM. 1, 2017



A Ñ O S

revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 31

NÚM. 1

Grupo Español de Tumores Germinales (Grupo Germinal) J. Aparicio Urtasun, X. García del Muro Solans, P. Maroto Rey, J. Sastre Valera, J.A. Arranz Arijia, J.R. Germà Lluch	1
Seminoma M. A. Bergamino Sirven, X. García del Muro Solans	9
Tratamiento inicial de los tumores germinales no seminomatosos L. Rodríguez Lajusticia, M. V. de Torres Olombrada	19
Tratamiento de los tumores germinales testiculares no seminomatosos en recaída o refractario R. Gironés	30

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 31

No. 1

Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG) J. Aparicio Urtasun, X. García del Muro Solans, P. Maroto Rey, J. Sastre Valera, J.A. Arranz Arija, J.R. Germà Lluch	1
Seminoma M. A. Bergamino Sirven, X. García del Muro Solans	9
Initial treatment of non germ cell tumors L. Rodríguez Lajusticia, M. V. de Torres Olombrada	19
Management and treatment of relapsed and refractory germ cell tumors R. Gironés	30

Grupo Español de Tumores Germinales (Grupo Germinal)

J. APARICIO URTASUN¹, X. GARCÍA DEL MURO SOLANS², P. MAROTO REY³, J. SASTRE VALERA⁴,
J.A. ARRANZ ARIJA⁵, J.R. GERMÀ LLUCH²

¹Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. ²Institut Català d'Oncologia IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. ³Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ⁴Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ⁵Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

Los tumores germinales de testículo representan la neoplasia más frecuente en pacientes de 15 a 35 años y se caracterizan por sus elevadas tasas de curación.

Desde su fundación en 1994, el Grupo Germinal estableció un registro nacional y un protocolo multidisciplinario de diagnóstico y tratamiento para estos enfermos cuya última actualización han adoptado 89 hospitales. Tras una orquiectomía reglada, recomendamos una aproximación adaptada al riesgo en los estadios I. Para los pacientes con estadios avanzados, empleamos quimioterapia basada en cisplatino (según la histología y grupos pronóstico), seguida de resección de las masas residuales. Hemos realizado diversos estudios terapéuticos con el objetivo de maximizar la eficacia con la menor toxicidad diferida posible. Se han registrado 7.207 pacientes consecutivos con cáncer de testículo en un periodo de 22 años. Los más comunes son los tumores germinales no seminomatosos (53%) y los estadios I (63%). Nuestros resultados de supervivencia son similares a los comunicados por centros de referencia internacionales y se han publicado en revistas científicas de prestigio. La colaboración multidisciplinaria, la homogeneización del tratamiento, la consulta con centros expertos y la investigación académica han permitido mantener altas tasas de éxito terapéutico, limitando además la carga de tratamiento y poniendo el foco en los largos supervivientes.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de testículo. Grupo Germinal. Supervivencia. Investigación.

INTRODUCCIÓN

El Grupo Español de Tumores Germinales (Grupo Germinal, GG) se originó en Barcelona, en 1994, bajo la coordinación de su primer presidente, el Dr. Germà Lluch. En la actualidad lo componen representantes de 89 hospitales a nivel nacional. Recientemente se ha inte-

ABSTRACT

Testicular germ-cell tumors are the most common neoplasm in males aged 15 to 35 years, and represent the paradigm of a curable disease. Since its foundation in 1994, the Spanish Germ Cell Cancer Group implemented a national registry and a multidisciplinary protocol for diagnosis and treatment of these patients. Its last actualization has been adopted by 89 hospitals. After radical orchiectomy, we recommend a risk-adapted approach for stage I disease. For patients with more advanced stages, we use cisplatin-based chemotherapy (according to histology and prognostic group) and judicious use of resection for residual masses. Several clinical studies have been conducted in order to maximize treatment efficacy while diminishing delayed toxicity. Seven thousand and two hundred and seven consecutive patients with testicular neoplasms have been registered over a 22-year period. Non-seminomatous germ-cell tumors (53%) and stage I disease (63%) are the most common diagnoses. Our survival results are similar to those communicated by international referral centers, and have been published in prestigious scientific journals. Multidisciplinary collaboration, treatment standardization, expert center consultation, and academic investigation have allowed us to maintain treatment success while limiting treatment burden and focusing in long-term survivorship.

KEY WORDS: Testicular cancer. Spanish Germ Cell Cancer Group. Survival. Investigation.

grado en la estructura de SOGUG (Spanish Oncology Genito-Urinary Group). Los principales objetivos del grupo desde su fundación son:

–Homogeneizar las pautas de diagnóstico y tratamiento de los tumores germinales (gonadales y extragonadales) en todo el territorio español mediante un protocolo multidisciplinario común y una red asistencial de centros.

–Conocer las características clínicas y biológicas de los pacientes con estas neoplasias en nuestro país y evaluar sus resultados terapéuticos a través de un registro centralizado.

–Promover y coordinar la investigación académica (clínica y traslacional) en esta área, en colaboración con otros grupos cooperativos internacionales.

–Establecer un marco para la docencia y formación continuada mediante reuniones, publicaciones y recursos electrónicos en red (puede completarse la información sobre el GG en <http://sogug.com/es>).

En este artículo queremos resumir la actividad científica del grupo en sus 22 años de historia, destacar sus principales aportaciones a la literatura médica y presentar las líneas de trabajo abiertas en la actualidad. Además de los estudios nacionales propios del GG, hemos llevado a cabo numerosas colaboraciones internacionales con el Global Germ-Cell Cancer Group (G3), fundado en 2010.

PATRÓN CLÍNICO Y RESULTADOS TERAPÉUTICOS

Los datos referentes a las características clínico-biológicas y los resultados terapéuticos obtenidos en España por el GG se basan en un registro nacional centralizado e informatizado en línea que existe desde 1994. Cada año se incorporan al mismo 350-400 casos nuevos. Hasta 2014 se habían incluido 7.207 pacientes con tumores germinales testiculares y se han publicado 2 artículos con carácter descriptivo global (1,2). La mediana de edad es de 33 años (límites 18-81) para los enfermos con seminoma y 26 años (límites 16-74) para aquellos con tumores germinales no seminomatosos (TGNS). Se practicó una orquiectomía inguinal en el 97% de los casos y esta fue la maniobra terapéutica inicial en el 98% de la serie. Las tablas I y II muestran respectivamente las principales características de la serie y la distribución de los pacientes por estadios y por grupos pronóstico. En la tabla III aparece la supervivencia global por estadios, en función de su histología y pronóstico. La supervivencia actuarial global de la serie completa es de 94,6% a 5 años y 92,4% a 10 años. Los tumores germinales extragonadales y ováricos son también objeto de estudio en el grupo aunque todavía no se han publicado resultados específicos.

ESTUDIOS DE IMAGEN

La tomografía computarizada (TAC) constituye la técnica de imagen electiva en la estadificación inicial del cáncer de testículo y en la evaluación de respuesta a la quimioterapia en la enfermedad metastásica. Por el contrario, la tomografía por emisión de positrones (PET) no está indicada en ninguna de las dos situaciones, ya que no aporta información adicional y puede inducir a errores de manejo clínico (3). El papel de la PET se limita a la eva-

TABLA I

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON TUMORES GERMINALES TESTICULARES INCLUIDOS EN EL REGISTRO DEL GRUPO GERMINAL ONCOLÓGICO (n = 7.207)

<i>Localización</i>		
– Derecho		53%
– Izquierdo		46%
– Bilateral		1%
– Criptorquidia previa		10%
<i>Intervalo entre el primer síntoma y el diagnóstico</i>		
– 0-3 meses		70%
– 3-6 meses		16%
– > 6 meses		14%
<i>Histología</i>		
– Seminoma		47%
– No seminoma		53%
TGNS mixto		69%
C. Embrionario puro		20%
Otros		11%
<i>Elevación de marcadores</i>		
– Ninguno	85%	26%
– AFP	----	22%
– BHCG	15%	10%
– Ambos	----	42%
– Alguno	15%	74%

TABLA II

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR ESTADIOS Y POR GRUPOS PRONÓSTICO DE LA CLASIFICACIÓN IGCCCG (n = 7.207)

<i>Estadio</i>	<i>Seminoma</i>	<i>No seminoma</i>	<i>Total</i>
I	37,0%	25,7%	62,7%
IM+	0,2%	3,2%	3,4%
II	7,9%	12,5%	20,4%
III	1,3%	2,8%	4,1%
IV	1,3%	8,5%	9,3%
<i>Grupo</i>	<i>Seminoma</i>	<i>No seminoma</i>	<i>Total</i>
Buen pronóstico	91,4%	60,7%	67,7%
Intermedio	8,6%	22,2%	19,1%
Mal pronóstico	----	17,1%	13,2%

luación de las masas residuales de seminoma cuyo tamaño es superior a 3 cm. El GG contribuyó a la confirmación retrospectiva del estudio SEMPET (4).

SEMINOMA EN ESTADIO I

El tratamiento de los tumores germinales en estadio I es una de las principales áreas de trabajo del GG. La política de tratamiento adaptado al riesgo (tras la orquiectomía y estudio anatomopatológico) es la estrategia que defendemos desde hace años (5-7). En el seminoma hemos estudiado prospectivamente la aproximación de restringir el tratamiento adyuvante con carboplatino a los pacientes con mayor riesgo de recidiva, aplicando un seguimiento clínico sin otra terapia al resto de enfermos. Ningún otro grupo había explorado previamente esta posibilidad. Los resultados de los tres primeros estudios realizados se muestran en la tabla IV.

Los criterios de riesgo empleados en el primero fueron la invasión vascular y la extensión tumoral más allá de la albugínea. Ciento cuarenta y tres pacientes sin estos factores adversos se sometieron a seguimiento mientras que se administró quimioterapia (QT) con carboplatino (2 ciclos de 400 mg/m² cada 28 días) a 60 enfermos con uno o dos de dichos criterios. Se apreciaron 23 (16,5%) recidivas en seguimiento y 2 (3,4%) entre los pacientes tratados con QT adyuvante. La mediana del tiempo hasta la recidiva fue de 11 meses (extremos 4 a 39) y la mayoría (84%) ocurrieron en el retroperitoneo. Todos los pacientes se curaron con el tratamiento de rescate, principalmente con QT, de forma que la supervivencia causa-específica a los 5 años fue de 100% (8).

TABLA III

SUPERVIVENCIA ACTUARIAL GLOBAL (%) A 5 Y 10 AÑOS SEGÚN LA HISTOLOGÍA, EL ESTADIO Y EL GRUPO PRONÓSTICO EN LA SERIE DEL GRUPO GERMINAL ESPAÑOL

<i>Grupo</i>	<i>5 años</i>	<i>10 años</i>
Seminoma estadio I	99,4	98,9
Seminoma estadios II-IV	92,7	90,5
Seminoma (todos los estadios)	98,0	97,1
TGNS estadio I	99,0	98,3
TGNS estadios IM+-IV	86,9	81,8
TGNS estadios IM+-IV buen pronóstico	95,3	93,2
TGNS estadio IM+-IV pronóstico intermedio	83,9	77,5
TGNS estadio IM+-IV mal pronóstico	64,6	55,3
TGNS (todos los estadios)	92,4	89,3
Todos los pacientes con tumores germinales testiculares	94,6	92,4

TABLA IV

TRATAMIENTO ADAPTADO AL RIESGO EN EL SEMINOMA EN ESTADIO I. RESULTADOS DE TRES ESTUDIOS CONSECUTIVOS DEL GRUPO GERMINAL ONCOLÓGICO (ACTUALIZADO DE REFERENCIAS 8-10 Y 15)

<i>Estudio (referencia)</i>	<i>Pacientes N° (%)</i>	<i>Seguimiento (mediana)</i>	<i>Recidivas N° (%)</i>
1994-1999 (8)			
- Seguimiento	143 (70%)	118 m	25 (17,5%)
- Carboplatino	60 (30%)	“	3 (5,0%)
1999-2003 (9)			
- Seguimiento	100 (32%)	89 m	7 (7,0%)
- Carboplatino	214 (68%)	“	7 (3,3%)
2004-2008 (10)			
- Seguimiento	153 (67%)	57 m	19 (12,4%)
- Carboplatino	74 (33%)	“	2 (2,7%)
Serie global (15)			
- Seguimiento	396 (53%)	80 m	51 (12,9%)
- Carboplatino	348 (47%)	“	12 (3,5%)
Total	744 (100%)		63 (8,5%)

En el segundo estudio adoptamos los nuevos criterios internacionales de riesgo (tamaño tumoral superior a 4 cm e invasión de la rete testis) e incluimos 314 enfermos. De ellos, 100 pacientes no los presentaban y se sometieron a seguimiento, mientras que 214 que presentaban uno o los dos criterios recibieron 2 ciclos de carboplatino (área bajo la curva de 7, cada 21 días). Se detectaron recidivas en 6 (7%) pacientes bajo vigilancia clínica y en 7 (4%) tratados con QT adyuvante. Todas las recaídas ocurrieron en el retroperitoneo tras una mediana de 9 meses (extremos 4 a 28). De nuevo, todos los pacientes con recidiva se rescataron con QT y no hubo muertes relacionadas con el seminoma (9).

El tercer estudio restringió aún más el tratamiento adyuvante a aquellos enfermos con ambos criterios de riesgo, de forma que solo recibieron QT un 33% de los 227 casos incluidos. Los resultados son similares a los estudios previos, con un 2% y 11,9% de recidivas en los pacientes asignados a QT o vigilancia, respectivamente. Sin embargo, apreciamos una elevada incidencia de recaídas (20%) en los casos con invasión aislada de *rete testis* que se sometieron a seguimiento (10). Por ello, seleccionamos este criterio de riesgo para el cuarto estudio que recientemente se ha cerrado (11). Aunque el seguimiento temporal es limitado, estos estudios demuestran que la política de tratamiento adaptado al riesgo en el seminoma en estadio clínico I es segura, factible y eficaz. Debe considerarse una alternativa razonable a las políticas sistemáticas (no individualizadas) de radioterapia, seguimiento o quimioterapia, aunque su aceptación en la literatura médica no ha estado exenta de debate (12,13). El GG ha publicado dos nomogramas predic-

tivos para el seminoma en estadio I; el primero incluye los criterios clásicos (tamaño tumoral como variable continua e invasión de rete testis como variable dicotómica) (Fig. 1). Sin embargo, probablemente otros factores predictivos de la recidiva (edad, pT, elevación de BHCG, parámetros moleculares) nos permitan en el futuro seleccionar mejor la población de enfermos que requiere tratamiento adyuvante (14-16) (Fig. 2).

NO SEMINOMA EN ESTADIO I

A diferencia de lo que ocurre en el seminoma, el tratamiento adaptado al riesgo se admite desde hace años como la opción estándar en estos pacientes. En nuestro grupo se incluyeron 589 pacientes con TGNS en estadio clínico I en un protocolo prospectivo. De ellos, 358 (61%) sin criterios de riesgo se sometieron a seguimiento clínico estricto, mientras que 231 (39%) con características adversas (invasión vascular o extensión tumoral a través de la albugínea) recibieron QT adyuvante (2 ciclos de BEP). Con una mediana de seguimiento de 40 meses, recayeron 71 pacientes (19%) en seguimiento y solo 2 (0,8%) tras QT. La mayoría (71%) de las recidivas se produjeron en el primer año tras la orquiectomía. La presencia de carcinoma embrionario resultó el único factor predictivo de la recaída. La supervivencia causa-específica a 5 años fue de 95% para la rama de seguimiento y 100% para la de QT adyuvante (17). Nuestra recomendación actual incluye la quimioterapia adyuvante solo para los pacientes que presentan invasión vascular microscópica por células tumorales y reduce su intensidad a un solo ciclo de BEP.

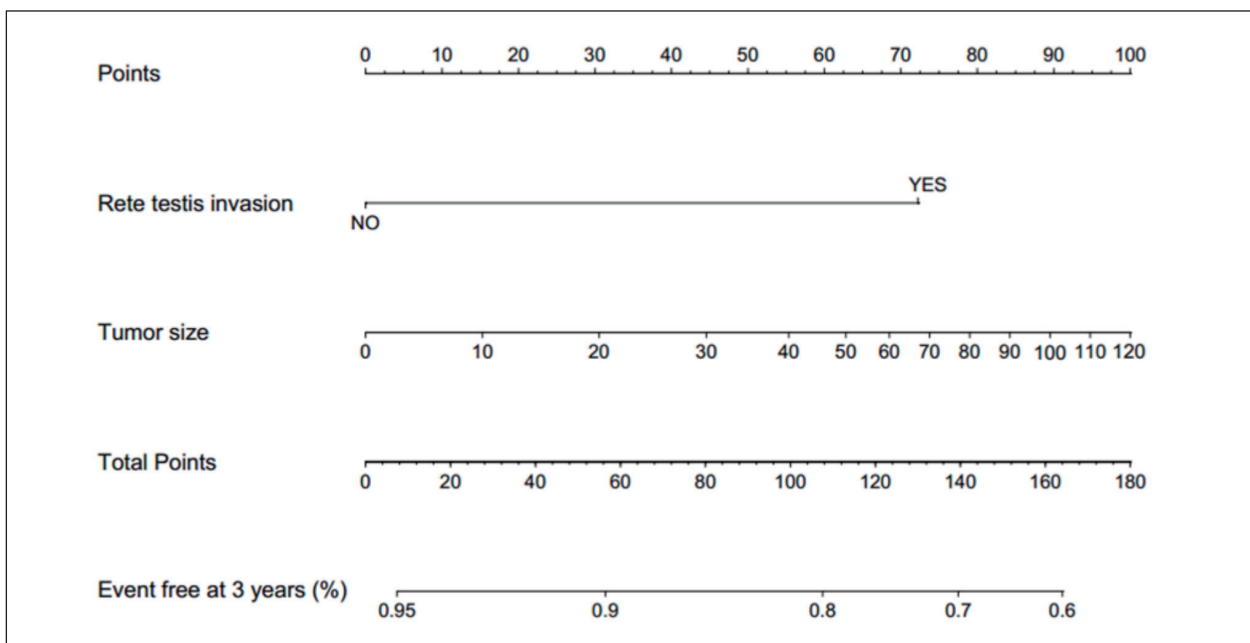


Fig. 1. Nomograma predictivo del GG para pacientes con seminoma en estadio I (derivado de pacientes sometidos a seguimiento) (15).

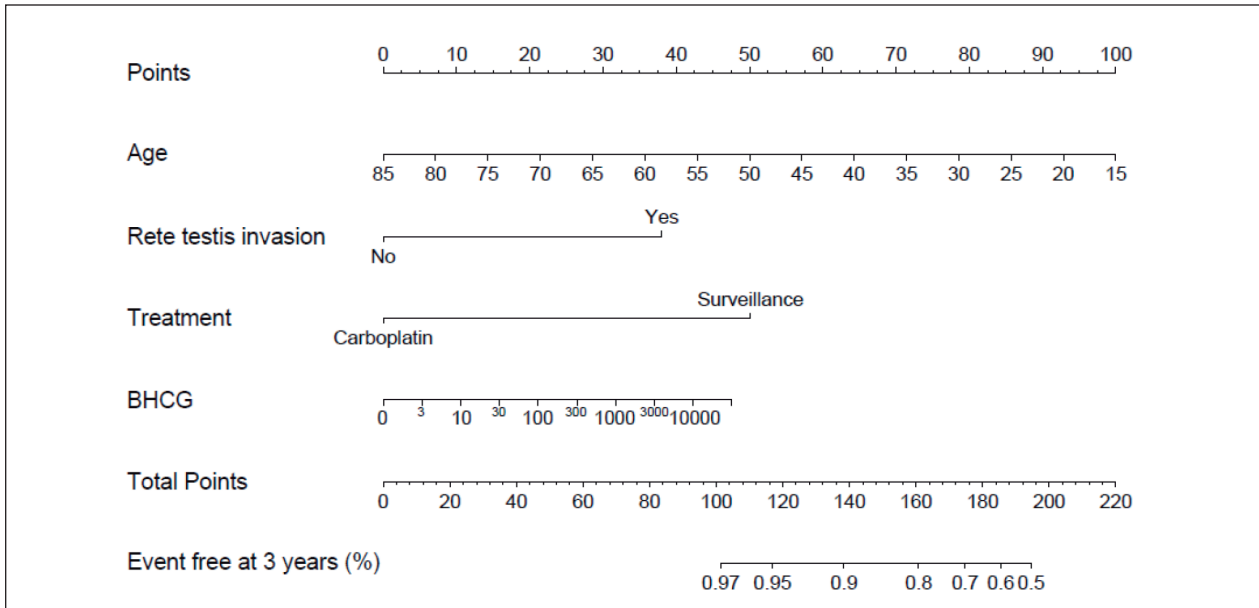


Fig. 2. Segundo nomograma predictivo del GG para pacientes con seminoma en estadio I (derivado de pacientes sometidos a seguimiento y carboplatino adyuvante) (16).

SEMINOMA EN ESTADIOS AVANZADOS

Los seminomas son exquisitamente sensibles tanto a la radioterapia (RT) como a la QT. El tratamiento clásico en los estadios II-A y II-B (adenopatías retroperitoneales inferiores a 5 cm) ha sido la irradiación, mientras que en los estadios más avanzados (II-C a IV) se recomendaba la QT. Nuestro grupo ha estudiado un esquema de QT sin bleomicina y limitando las dosis acumulativas de etopósido para reducir la toxicidad manteniendo la eficacia. Se incluyeron 64 pacientes con seminoma en estadios II-A o B (53%) y II-C a IV (47%) que recibieron E400P (cisplatino 25 mg/m²/día y etopósido 100 mg/m²/día durante 4 días, cada 3 semanas). El índice de respuestas objetivas fue 98% (69% completas, 29% con enfermedad residual). Tras una mediana de seguimiento de 34 meses, el tratamiento fracasó en 7 pacientes (11%). La neutropenia (32%) fue el efecto adverso grave más relevante. La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue de 89%, mientras que la supervivencia global a 5 años resultó de 97%, cifra que se encuentra entre los mejores resultados publicados (18).

Más recientemente hemos demostrado que la QT es una alternativa válida a la RT en los pacientes con seminoma en estadios II-A o B. Se trataron 72 enfermos con 4 ciclos de EP o 3 de BEP, obteniéndose un 83% de respuestas completas y un 17% de respuestas parciales con masa residual. Con una mediana de seguimiento de 71,5 meses, las probabilidades de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global a los 5 años fueron de 90% y 95%, respectivamente (19,20).

El GG ha participado en un estudio retrospectivo internacional del G3 para pacientes con seminoma en

recidiva tras carboplatino adyuvante. Demostramos que su pronóstico es excelente y que deben tratarse con quimioterapia basada en cisplatino, al igual que aquellos que recaen durante el seguimiento clínico (21).

NO SEMINOMA EN ESTADIOS AVANZADOS

Los pacientes con TGNS en estadios IM+ a IV con características de buen pronóstico (AFP inferior a 1.000 ng/ml, BHCG menor de 5.000 U/ml, LDH normal, sin metástasis viscerales extrapulmonares ni primario mediastínico) tienen elevadas posibilidades de curación con QT convencional y eventual resección quirúrgica de las masas residuales. Nuestro grupo ha empleado en estos enfermos 3 ciclos del esquema BEP clásico o modificado (limitando las dosis de etopósido y bleomicina) con resultados excelentes.

En los enfermos de pronóstico intermedio (AFP entre 1.000 y 10.000 ng/ml, BHCG entre 5.000 y 50.000 U/ml o LDH elevada) hemos utilizado sucesivamente los esquemas BEP y BOMP/EPI. Participamos con otros grupos cooperativos europeos en un estudio de fase II-III aleatorizado de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) que comparaba BEP con el mismo esquema asociándole paclitaxel (Taxol-BEP); la combinación de cuatro fármacos resultó más tóxica e incrementó la supervivencia libre de progresión pero no hubo diferencias significativas en la supervivencia global (22).

Los pacientes con TGNS de mal pronóstico según la clasificación internacional IGCCCG (AFP mayor de 10.000 ng/ml, BHCG mayor de 50.000 U/ml, tumor

mediastínico o metástasis viscerales extrapulmonares) tienen una probabilidad de curación inferior al 50%. Sin embargo, la supervivencia se relaciona con la experiencia del centro de tratamiento, por lo que estos casos deberían remitirse a hospitales de referencia (23). Nosotros evaluamos la eficacia del esquema alternante intensivo BOMP/EPI en este subgrupo de enfermos. El tratamiento consistía en bleomicina, vincristina, methotrexate y cisplatino, alternando con etopósido, ifosfamida y cisplatino. Se incluyeron 38 pacientes que recibieron una mediana de 7 ciclos. Veintidós enfermos (60%) alcanzaron una respuesta completa con QT y cirugía de las masas residuales (12 presentaban necrosis, 2 teratoma maduro y 4 tumor viable). Otros 4 pacientes alcanzaron negativización de los marcadores con masas residuales no resecables. En 11 enfermos fracasó la QT, incluyendo 2 muertes precoces. La toxicidad hematológica fue la más común, ya que 26 (70%) pacientes presentaron neutropenia grave. Tras una mediana de seguimiento de 41 meses, la supervivencia actuarial global a 3 años fue de 64% y la probabilidad de supervivencia libre de progresión de 58% (24). Estos resultados parecen superiores a los obtenidos con el tratamiento QT convencional, pero no se ha podido llevar a cabo un estudio comparativo aleatorizado.

En este grupo de pacientes de alto riesgo, el GG participó en un ensayo clínico en fase III de la EORTC que comparaba 4 ciclos del esquema BEP frente a un ciclo de VIP a dosis convencionales seguido de 3 ciclos de VIP intensificado con soporte hematopoyético autólogo. El estudio se cerró precozmente por falta de reclutamiento y no pudo demostrar la superioridad del esquema intensificado (25). En la actualidad se están estudiando nuevas alternativas como el esquema BEP acelerado y el tratamiento individualizado según el ritmo de descenso de los marcadores tumorales.

TRATAMIENTO DE RESCATE

En esta área participamos en un estudio retrospectivo internacional que evaluaba los factores predictivos de supervivencia en el momento de la recidiva. Se construyó así un nuevo índice pronóstico internacional que se emplea en la práctica clínica para estratificar los pacientes (26). El análisis de esta extensa serie también permitió observar que la quimioterapia a dosis altas obtiene aparentemente mejores resultados de supervivencia que la quimioterapia convencional en la mayoría de categorías pronósticas (27). Actualmente el GG participa en un estudio internacional del G3 (TIGER) que compara ambas alternativas de forma prospectiva. Hemos publicado recientemente las guías clínicas de uso actual de la quimioterapia a dosis altas en nuestro país (28).

También hemos analizado nuestros resultados a largo plazo en el tratamiento de rescate de los tumores germinales (29). Como nuevas opciones terapéuticas, hemos llevado a cabo 2 estudios de fase II con nuevos fármacos (temozolomida e imatinib) en pacientes refractarios, con resultados modestos (30). En la actualidad el GG está estudiando de forma prospectiva la eficacia y toxicidad de la quimioterapia TIP (paclitaxel, ifosfamida y cisplatino) como tratamiento estándar de segunda línea.

OTRAS LÍNEAS DE TRABAJO

Desde 2012, el GG ofrece un servicio de consultoría centralizada (evaluación por pares de expertos) mediante el cual todos los oncólogos del país pueden solicitar nuestra opinión colegiada sobre casos clínicos concretos en los que se planteen dudas de manejo. Hasta la fecha se han evaluado 68 casos.

Otra importante línea de trabajo del grupo se centra en el estudio de la toxicidad a largo plazo de los pacientes con tumores germinales en función del tratamiento recibido (quimioterapia y tipo). Los efectos secundarios estudiados históricamente han sido los problemas relacionados con la fertilidad y la incidencia de segundas neoplasias. Otros secundarismos que condicionan una esperanza de vida inferior a la población general entre los largos supervivientes de cáncer de testículo son una mayor incidencia de hipertensión arterial y de obesidad que los controles normales (síndrome metabólico); se ha cifrado como próxima al 16% y podría estar relacionada con la administración de cisplatino. En la actualidad estamos realizando un estudio prospectivo de cohortes para valorar las diferencias en factores de riesgo según la intensidad del tratamiento recibido.

Hemos participado en dos estudios, uno internacional y otro propio del grupo que analizaban importancia de la cirugía de las masas residuales postquimioterapia y la relación entre la anatomía patológica de estas y el pronóstico (31,32). También hemos analizado las características, tratamiento y evolución de los pacientes con metástasis cerebrales, tanto al diagnóstico como en la recaída (33). Además de presentar nuestra serie, pudimos aportar casos para un estudio internacional del G3 para este grupo de enfermos de mal pronóstico (34). Por último, hemos publicado en colaboración con hospitales mejicanos un trabajo sobre la relación entre fenómenos tromboembólicos venosos y pronóstico en pacientes con cáncer de testículo (35).

El grupo del Institut Català d'Oncologia de L'Hospitalet es pionero en el desarrollo de modelos murinos de resistencia a cisplatino y en la investigación preclínica de nuevos fármacos (36-38). Esperamos que estos estudios tengan aplicabilidad clínica en un futuro cercano.

GUÍAS CLÍNICAS Y DOCUMENTOS DE CONSENSO

En representación del GG, varios miembros del grupo colaboran activamente en la publicación y revisión de las guías clínicas y documentos de consenso para el manejo de los pacientes con tumores germinales, tanto a nivel nacional (39-42) como en el ámbito internacional (43-47).

CONCLUSIONES

El cáncer de testículo representa el paradigma de una neoplasia curable aún en estadios avanzados. La introducción del cisplatino en su terapéutica, la colaboración multidisciplinaria, la especialización quirúrgica de los urólogos y la referencia de los casos de mal pronóstico a centros experimentados son los principales hitos que han permitido alcanzar estos resultados. Hoy en día los objetivos de la investigación clínica en esta área son mejorar las cifras de supervivencia en el subgrupo de pacientes de mal pronóstico y disminuir la toxicidad (aguda y diferida) del tratamiento en el resto (la mayoría) de la población con tumores germinales.

Para reproducir los resultados terapéuticos comunicados por los centros expertos en estas neoplasias se requiere una adhesión exquisita a las guías de práctica clínica y una monitorización frecuente. Dada la escasa incidencia de estos tumores, solo los grupos cooperativos aseguran la calidad suficiente en la aplicación de estos principios y la oferta necesaria para coordinar los recursos de investigación. Los potentes grupos americanos, europeos (EORTC, alemán, escandinavo, inglés, español, italiano, francés) y, más recientemente, globales como G3 son buen ejemplo de esta colaboración.

En sus 22 años de historia, el GG ha demostrado que se puede estandarizar el tratamiento de los pacientes con tumores germinales testiculares en todo el país, independientemente de su lugar de residencia, conocer los resultados del tratamiento a largo plazo y participar en estudios clínicos propios o en colaboración con otros grupos. Los datos de nuestro registro centralizado confirman cifras de supervivencia comparables a las mejores series publicadas en la literatura médica. Además, nuestros estudios han permitido avanzar en el conocimiento científico de esta patología y obtener un reconocimiento a nivel internacional.

CORRESPONDENCIA:

Jorge Aparicio Urtasun
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario y Politécnico La Fe
Avda. Abril Martorell, 106
46026 Valencia
e-mail: japariciou@seom.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Germà JR, García del Muro X, Maroto P, et al.; en nombre del Grupo Germinal (GG). Patrón clínico y resultados terapéuticos obtenidos en el tumor germinal testicular en España a partir de una serie consecutiva de 1.250 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2001;116:481-6.
2. Germà-Lluch JR, García del Muro X, Maroto P, et al. Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol* 2002;42:553-63.
3. Aparicio J. On behalf of the Spanish Germ Cell Cancer Group. Positron emission tomography (PET) is not indicated in the postchemotherapy evaluation of advanced non-seminomatous testicular germ cell tumors. *Clin Transl Oncol* 2014;16:509-10.
4. Bachner M, Loriot Y, Gross-Goupil M, et al. ²⁻¹⁸ fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residual lesions: a retrospective validation of the SEMPET trial. *Ann Oncol* 2012;23:59-64.
5. Germà-Lluch JR on behalf of Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). Adjuvant treatment for stage I germ-cell testicular tumours: Preliminary experience of Spanish Germ-Cell Cancer Group. In: Jones WG, Appleyard I, Harnden P, Joffe JK, editors. *Germ Cell Tumours IV*. London: John Libbey & Co; 1998. pp. 139-42.
6. Aparicio J, Germà JR. Treatment of stage I testicular germ-cell tumors. *Med Oncol* 2006;23:305-15.
7. Aparicio J, Díaz R. Management options for stage I seminoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10:1077-85.
8. Aparicio J, García del Muro X, Maroto P et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol* 2003;14:867-72.
9. Aparicio J, Germa JR, García del Muro X, et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: The Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:8717-23.
10. Aparicio J, Maroto P, García Del Muro X, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: The Third Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2011;29:4577-81.
11. Aparicio J, Sánchez Muñoz A, Gumà J, et al. Tratamiento adaptado al riesgo para pacientes con seminoma en estadio I. Resultados preliminares del 4º estudio prospectivo del Grupo Germinal (GG). XV Congreso SEOM. Madrid; 2016.
12. Oliver T, Mead G, Mason M, et al. The sword of Damocles and the treatment of Stage I Seminoma [letter]. *J Clin Oncol* 2006;24:2599-600.
13. Aparicio J, Germà JR. Myths and facts on adjuvant carboplatin for stage I seminoma [letter]. *J Clin Oncol* 2006;24:e40.
14. Aparicio J, Garcia-Puche J, Lomas M et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance or adjuvant carboplatin: A multivariate analysis on 588 cases. *J Clin Oncol* 2006;24(18S):229s(abstr 4552).
15. Aparicio J, Maroto P, García del Muro X et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma: a new nomogram derived from three consecutive, risk-adapted studies from the Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG). *Ann Oncol* 2014;25:2173-8.
16. Aparicio J, Maroto P, Sastre J, Germà JR. Re: Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol* 2014;66:1172-8 [letter]. *Eur Urol* 2015;67:e93-94.
17. Maroto P, García Del Muro X, Aparicio J et al. Multicentre risk-adapted management for stage I non-seminomatous germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005;16:1915-20.
18. Arranz JA, García del Muro X, Gumà J et al. E400P in advanced seminoma of good prognosis according to the International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) classification: The Spanish Germ Cell Cancer Group experience. *Ann Oncol* 2001;12:487-91.

19. Garcia del Muro X, Maroto P, Gumà J et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: A Spanish Germ Cell Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2008;26:5416-21.
20. Aparicio J, Maroto P, Germà JR. Reply to F. Herrera et al (Relapsed seminoma during surveillance: First treatment choice should be radiotherapy) [letter]. *J Clin Oncol* 2012;30:2022.
21. Fischer S, Tandstad T, Wheeler M, et al. Outcome of men with relapse after adjuvant carboplatin for clinical stage I seminoma. *J Clin Oncol* 2017;35(2):194-200.
22. De Wit R, Skoneczna I, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel-bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) to standard BEP in intermediate-prognosis germ-cell cancer: intergroup study EORTC 30983. *J Clin Oncol* 2012;30:792-9.
23. Germà JR, Pérez Martín X, en nombre del Grupo Germinal Oncológico. El impacto del centro de tratamiento con relación a la evolución de la enfermedad en pacientes no seminoma de mal pronóstico. Experiencia del Grupo Germinal (GG). VIII Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica, 2001 (CP-68).
24. Germà JR, García del Muro X, Tabernero JM, et al.; for the Spanish Germ Cell Cancer Group. BOMP/EPI intensive alternating chemotherapy for IGCCC poor-prognosis germ cell tumors: The Spanish Germ Cell Cancer Group experience (GG). *Ann Oncol* 1999;10:289-93.
25. Daugaard G, Skoneczna I, Aass N, 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.
26. The International Prognostic Factors Study Group. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:4906-11.
27. Lorch A, Bascoul-Mollevi C, Kramar A, et al. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. *J Clin Oncol* 2011;29:2178-84.
28. González-Billalabeitia E, Sepúlveda JM, Maroto P, et al. Consensus recommendations from the Spanish Germ Cell Cancer Group on the use of high-dose chemotherapy in germ cell cancer. *Eur Urol Focus* 2016 (in press).
29. Maroto-Rey P, Paz-Ares L, García del Muro X, et al. Long-term outcome of salvage therapy for unselected patients with non-seminomatous germ cell testicular tumors (GCT). Spanish Germ Cell Cancer Group experience. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:431 (abstr. 1732).
30. Maroto P, Huddart R, García Del Muro X, et al. Brief Report: Phase II multicenter study of temozolomide in patients with cisplatin-resistant germ cell tumors. *Oncology* 2011;80:219-22.
31. Fizazi K, Tjulandín S, Salvioni R, 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.
32. Maroto-Rey P, García del Muro X, Paz-Ares L, et al. Postchemotherapy resections of residual masses from metastatic nonseminomatous testicular germ cell tumors. A Spanish Germ Cell Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2005;23(16S): 384s (abstr 4525).
33. Girones R, Aparicio J, Roure P, et al. Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG). Synchronous versus metachronous brain metastasis from testicular germ cell tumors (TGCT): an analysis from the Spanish Germ Cell Cancer Group data base. *Clin Transl Oncol* 2014;16:959-65.
34. Feldman DR, Lorch A, Kramar A, et al. Brain metastases in patients with germ cell tumors: Prognostic factors and treatment options—An analysis from the Global Germ Cell Cancer Group. *J Clin Oncol* 2016;34:345-51.
35. González-Billalabeitia E, Castellano D, Hervas D, et al. Prognostic significance of venous thromboembolic events in disseminated germ-cell cancer patients. *J Nat Cancer Inst* 2016 (in press).
36. Castillo-Ávila W, Piulats JM, García Del Muro X, et al. Sunitinib inhibits tumor growth and synergizes with cisplatin in orthotopic models of cisplatin-sensitive and cisplatin-resistant human testicular germ cell tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15:3384-95.
37. Juliachs M, Castillo-Ávila W, Vidal A, et al. ErbBs inhibition by lapatinib blocks tumor growth in an orthotopic model of human testicular germ cell tumor. *Int J Cancer* 2013;133:235-46.
38. Juliachs M, Vidal A, Del Muro XG, et al. Effectivity of pazopanib treatment in orthotopic models of human testicular germ cell tumors. *BMC Cancer* 2013;13:382.
39. Alba E, Aparicio J, Arranz JA, et al. Documentos de Consenso en Oncología: Tumores Germinales (coordinador Germà Lluch JR). Madrid: Nova Sidonia Oncología; 2000.
40. Aparicio J, Sastre J, Germà JR, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of testicular seminoma (2010). *Clin Transl Oncol* 2011;13:560-4.
41. Maroto P, García Del Muro X, Sastre J, et al. SEOM guidelines: non-seminomatous germ cell cancer (NSGCC). *Clin Transl Oncol* 2011;13:565-8.
42. Aparicio J, Terrasa J, Durán I, et al. SEOM clinical guidelines for the management of germ cell testicular cancer (2016). *Clin Transl Oncol* 2016;18(12):1187-96.
43. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, et al. European Germ Cell Cancer Consensus Group. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004;15:1377-99.
44. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 2008;53:478-96.
45. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 2008;53:497-513.
46. Beyer J, Albers P, Altena R, et al. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol* 2013;24:878-88.
47. Oldenburg J, Aparicio J, Beyer J, et al. Personalizing, not patronizing: The case for patient autonomy by unbiased presentation of management options in stage I testicular cancer. *Ann Oncol* 2015;26:833-8.

Seminoma

M. A. BERGAMINO SIRVEN, X. GARCÍA DEL MURO SOLANS

Servicio de Oncología Médica. Unidad Integrada de Tumores Germinales. Institut Català d'Oncologia Hospitalet. Hospital de Bellvitge. Barcelona

RESUMEN

El seminoma testicular presenta gran sensibilidad a la quimioterapia y a la radioterapia, lo que le convierte en un tumor con tasas de curación muy altas. Existen dos grupos pronósticos diferentes según la clasificación Internacional del Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG): bajo riesgo y riesgo intermedio. En los últimos años, el manejo de este tipo de tumores se ha centrado en reducir los efectos adversos y las secuelas secundarias al tratamiento. Para el estadio I se consideran opciones terapéuticas válidas tanto la observación como la adyuvancia basada en carboplatino dependiendo de los factores de riesgo. El tratamiento en enfermedad metastásica avanzada se basa en la combinación de fármacos basados en el platino destacando la combinación de cisplatino, bleomicina y etopósido. El tratamiento con radioterapia es poco utilizado en la actualidad. En las masas residuales postquimioterapia de pequeño tamaño se recomienda la observación, mientras que en las que miden más de 3 cm, el PET-TC es útil para seleccionar las candidatas a cirugía.

PALABRAS CLAVE: Seminoma. Tumor germinal. Cáncer de testículo.

INTRODUCCIÓN. GENERALIDADES

Aproximadamente la mitad de los tumores germinales son del tipo seminoma (TGS), variedad que suele aparecer entre los 25 y 45 años, con una incidencia máxima a los 35 años. Microscópicamente está compuesto por agregados sólidos de células mononucleadas, de núcleos con cromatina fina y uniforme, y citoplasmas amplios y bien definidos. Este tipo de tumores suele tener un aspecto macroscópico homogéneo o con finos tractos conectivos que lo lobulan. La mayoría de los marcadores

ABSTRACT

Testicular seminomas are extremely radiation and chemotherapy-sensitive and most presentations are highly curable. There exist two different prognostic groups in the classification of the International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG): low and intermediate risk group. In the last few years the management of this kind of tumors has been focused on reducing late adverse effects and sequels of treatment. For Stage I disease both surveillance and adjuvant carboplatin have become the accepted option of treatment depending on risk factors. For advanced metastatic disease the efficacy of combination chemotherapy based on platins has been established. The combination of cisplatin, bleomycin and etoposid is the most used. Radiotherapy treatment is actually barely used. Observation is recommended for small post-chemotherapy residual masses, while in those measuring more than 3 cm, PET-CT is useful to select the appropriate candidates for surgery.

KEY WORDS: Seminoma. Germ cell tumor. Testicular cancer.

hísticos están ausentes, excepto la presencia de fosfatasa alcalina placentaria (PLAP) con un patrón predominante de membrana celular. Un 20% de TGS poseen células de sincitiotrofoblasto gigante capaces de producir gonadotropina coriónica (BHCG), lo que no comporta ninguna implicación pronóstica. La presencia de alfafetoproteína (AFP) sérica elevada es incompatible con el diagnóstico de seminoma puro. En general los tumores germinales testiculares suponen un tipo de neoplasia con una tasa de curaciones muy elevada. En concreto, los tumores seminomatosos tienen un especial buen pronóstico tanto

en estadios localizados como avanzados, consiguiendo porcentajes de curación superiores al 95%.

La alta quimiosensibilidad de este tipo de neoplasias hace que el tratamiento con combinaciones de fármacos citostáticos, junto con la cirugía testicular, sea la forma terapéutica más utilizada por su elevado número de respuestas. La radioterapia, que anteriormente jugaba un papel primordial, ha quedado en la actualidad relegada a un relativo segundo plano debido fundamentalmente a la potencial toxicidad tardía que conlleva. A pesar del buen pronóstico mencionado, sigue existiendo un subgrupo de pacientes que presentan riesgo de recidiva. Según la clasificación del Internacional Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG), los seminomas puros se clasifican en dos categorías pronósticas en función de la presencia o ausencia de metástasis viscerales extrapulmonares. Los enfermos sin evidencia de enfermedad extrapulmonar son clasificados dentro del grupo de buen pronóstico, con una tasa de curación de aproximadamente el 95%. Por otro lado, si se objetiva enfermedad diseminada extrapulmonar, se considera a estos pacientes pertenecientes al grupo de pronóstico intermedio, suponiendo tan solo una pequeña disminución en el porcentaje de pacientes curados (cerca del 90%) lo que demuestra el excelente pronóstico de este tipo de tumores (1) (Tabla I).

TABLA I
CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA DE LA IGCCCG

	<i>Buen pronóstico</i>	<i>Pronóstico intermedio</i>
<i>Seminoma</i>	90% seminomas SG (5a): 85%	10% seminomas SG (5a): 72%
	Ausencia M1 viscerales extrapulmonares	M1 viscerales extrapulmonares

Asimismo, dado que estos tumores aparecen mayoritariamente en hombres jóvenes, la preservación de la función reproductiva, el mantenimiento de una buena calidad de vida posterior al tratamiento y la ausencia de toxicidad crónica, es fundamental. El propósito de este capítulo es presentar una actualización sobre el seminoma basándonos en la evidencia científica actual sin dejar de lado las alternativas terapéuticas más habituales.

La mayor parte de los pacientes con tumores testiculares se diagnostican a raíz de la aparición de masas testiculares. La biopsia percutánea está contraindicada por lo que el primer tratamiento y diagnóstico de este tipo de tumores se basa en la orquiectomía. La criopreservación hay que ofrecerla a todos los pacientes antes de iniciar tratamiento y proceder al estadiaje de acuerdo con la clasificación TNM del IGCCCG (1).

SEMINOMA LOCALIZADO

Existen varias clasificaciones para los tumores germinales testiculares, siendo la más ampliamente extendida la del Royal Marsden Hospital (RMH) que divide estas neoplasias en cuatro estadios (Tabla II).

Consideramos seminoma localizado al tumor germinal testicular seminomatoso puro con extensión delimitada al teste (estadio I). La primera maniobra terapéutica a realizar ante el diagnóstico de un tumor germinal testicular, sea seminomatoso o no, es una orquiectomía reglada por vía inguinal con obliteración previa de todo el paquete vascular para la prevención de la diseminación del tumor con las maniobras de la manipulación quirúrgica. Esta primera acción tiene dos ventajas fundamentales: por un lado proporciona el diagnóstico histológico de la enfermedad y por otro nos permite tratar directamente el tumor alojado en una localización anatómica protegida en gran medida al efecto de la quimioterapia (QT).

TABLA II
CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS DEL ROYAL MARSDEN HOSPITAL

<i>Estadio I</i>	<i>Estadio II</i>	<i>Estadio III</i>	<i>Estadio IV</i>
Ausencia de metástasis (M1)	M1 en ganglios abdominales. A: < 2 cm diámetro máximo B: 2-5 cm C: > 5 cm	M1 ganglionares supra e infradiafragmáticos. No M1 extralinfática La enfermedad abdominal se subdivide en A, B y C como en el estadio II	M1 extralinfática: Enfermedad abdominal: A, B y C. M1 pulmonares: L1: £ 3 met < 2 cm L2: > 3 met < 2 cm L3: 3 met > 2 cm M1 hepáticas: H+ M1 cerebrales: Br+

Estadio IM+:
marcadores séricos elevados sin evidencia de enfermedad macroscópica.

Hasta el 80% de los seminomas son diagnosticados en este estadio (2). La orquiectomía sola cura al 80%, siendo las tasas de recaída tras este tratamiento de entre el 13 y el 19% (2). Los factores de riesgo para la recidiva en este estadio no están bien definidos, aunque parecen correlacionarse con la edad del paciente y al tamaño del tumor (diámetro superior a 4 cm y la invasión de la rete testis). La radioterapia adyuvante sobre las adenopatías retroperitoneales, que fue el estándar de tratamiento durante mucho tiempo, ha sido abandonado (3,4).

Las combinaciones de quimioterapia basadas en cisplatino conforman el tratamiento estándar para los tumores germinales, incluyendo tanto a los seminomas como a los tumores no seminomatosos (Tabla III). Esto hizo que se considerase la quimioterapia como opción de tratamiento adyuvante en los estadios localizados. El carboplatino en monoterapia ha sido el más utilizado dada la asociación de menor toxicidad que los regímenes en combinación basados en cisplatino.

Los resultados del seguimiento exclusivo (o control periódico y sistemático) tras la orquiectomía han mostrado que la tasa de recidivas es de alrededor del 15-20%, la mayoría son de localización retroperitoneal y que éstas son posteriormente erradicadas con irradiación o quimioterapia. Más recientemente, numerosos estudios en fase II han demostrado que la quimioterapia adyuvante con carboplatino (1-2 ciclos, con AUC 7, cada 21 días) es eficaz en la prevención de recidivas, con escasa toxicidad inmediata y diferida. Al realizar adyuvancia los índices de recaída son inferiores al 5% (6,7).

La eficacia del carboplatino adyuvante fue demostrada en un estudio en fase III realizado por la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). En este estudio, 1.477 hombres con seminoma estadio I fueron randomizados a RDT o a una dosis de carboplatino en monoterapia (dosis bajo la curva de 7). Tras una mediana de seguimiento de 6,5 años, las tasas de recidivas eran similares en los dos grupos (94,7% y 96% respectivamente, sin evidenciarse ninguna muerte por seminoma (8). Múltiples estudios retrospectivos han analizado las tasas de recidiva entre uno y dos ciclos de carboplatino, siendo discretamente mayores en el subgrupo de un ciclo de carboplatino comparado con aquellos pacientes que han recibido dos ciclos de tratamiento, siendo el pronóstico excelente en ambos grupos (9-11).

Adoptar una u otra actitud terapéutica (seguimiento o quimioterapia adyuvante) depende de la facilidad de efectuar los controles, de las características psicosociales del paciente y de los medios sanitarios y la experiencia con que se cuente. El problema del sobre-tratamiento del 80% de los pacientes con estadio I que están curados con la orquiectomía es sobre todo el aumento de segundas neoplasias (12,13).

Varios estudios publicados hasta la fecha han demostrado que la quimioterapia adyuvante puede restringirse a los pacientes con mayor riesgo de recidiva, mientras

TABLA III

ESQUEMA DE TRATAMIENTO HABITUAL DE LOS TUMORES SEMINOMATOSOS ESTADIO I

Se recomienda seguimiento a todos los pacientes a excepción de aquellos pacientes con seminoma que cumplan criterios de mayor riesgo:

- Tamaño superior a 4 cm
- Invasión de rete testis

TABLA IV

ESQUEMAS DE QT MÁS HABITUALES EN EL TRATAMIENTO DEL SEMINOMA AVANZADO

<i>BEP</i>	
Bleomicina	30 mg/ev/semanal
Etopósido	100 mg/m ² ev, días 1-5
Cisplatino	20 mg/m ² ev, días 1-5
Ciclos administrados cada 21 días	
<i>EP</i>	
Etopósido	100 mg/m ² ev, días 1-5
Etopósido	20 mg/m ² ev, días 1-5
Ciclos administrados cada 21 días	
<i>VeIP/VIP</i>	
Vinblastina	0,11 mg/kg ev días 1 y 2
Etopósido	75 mg/m ² ev, días 1-5
Ifosfamida	1,2 g/m ² ev, días 1-5
Cisplatino	20 mg/m ² ev, días 1-5
Ciclos administrados cada 21 días	

Actitud ante la recidiva tras quimioterapia de 1ª línea. En estos casos se recomienda ponerse en contacto con alguno de los centros de referencia del Grupo Germinal con más experiencia en esta patología Seminoma:

- En las recidivas tras RT, se empleará QT de tipo BEP, 3 ciclos
- En las recidivas tras QT de tipo BEP o EP, se administrará TIP, 4 ciclos

TIP

- Paclitaxel 175 mg/m² iv en inf de 3 horas el día 1
- IFM 1.000 mg/m² iv en inf de 2-4 horas los días 1-5
- CDDP 20 mg/m² iv en inf 20-60 min los días 1-5
- Mesna 1000 mg/m² iv días 1-5 (IC de 24 horas o dividido en 3 dosis con intervalo de 4 horas)

Ciclos cada 21 días con G-CSF profiláctico de forma sistemática

que aquellos que no los presentan pueden someterse a seguimiento clínico. Además, el seguimiento por imagen seguiría siendo necesario, por lo que en las guías actuales, en el seminoma estadio I se recomienda seguimiento a excepción de aquellos pacientes con seminoma que

cumplan criterios de mayor riesgo (tamaño superior a 4 cm y/o invasión de rete testis) en los que se recomienda que reciban quimioterapia complementaria con carboplatino según la fórmula de Calvert, empleando un área bajo la curva de 7, por un total de 2 ciclos separados 21 días (14-16).

TRATAMIENTO DEL SEMINOMA AVANZADO (TABLA IV, FIG. 1)

Consideramos seminoma avanzado al tumor germinal testicular seminomatoso puro con extensión fuera del teste. La primera maniobra terapéutica a realizar sigue siendo la orquiectomía reglada. En los casos en que la enfermedad se presente de manera muy avanzada y prevenimos que el paciente no sería capaz de superar sin riesgos una intervención quirúrgica, está plenamente justificado instaurar en primer lugar el tratamiento sistémico con QT y posteriormente realizar la orquiectomía de manera diferida. La rapidez en la instauración del tratamiento en este tipo de tumores es de importancia capital ya que con un diagnóstico y un tratamiento precoz alcanzamos una elevada tasa de curaciones aún en los casos de peor pronóstico.

ESTADIO II

El estadio II según la clasificación del RMH lo conforman los tumores que afectan los ganglios linfáticos abdominales exclusivamente. Si el diámetro de las adenopatías es < 2 cm se clasifican como estadio IIa; si se encuentra entre 2-5 cm se trata de un estadio IIb y si supone > 5 cm de diámetro mayor estamos ante un estadio IIc (Tabla II).

Radioterapia (RT)

Dada la gran sensibilidad del seminoma a la RT, esta modalidad ha sido considerada clásicamente como el tratamiento de elección en los estadios IIa y IIb. Numerosos trabajos han mostrado excelentes resultados con este tipo de tratamiento.

Así, en la serie clásica unicéntrica de Warde y cols. publicada en 1998, se estudiaron de manera prospectiva 99 pacientes entre 1981 y 1993 diagnosticados de seminoma en estadio II con una media de edad de 35 años. Ochenta de ellos recibieron tratamiento con RT y el resto recibieron QT. Con una mediana de seguimiento de 6,7 años, la supervivencia global fue del 94% y la tasa libre de recidiva a los 5 años fue del 83%. El 20% de los 80 pacientes tratados con RT recidivaron, con una mediana de tiempo a la recidiva de 9 meses. Excepto en 2 pacientes, la recurrencia tuvo lugar fuera del área irradiada. De

los 19 pacientes tratados primariamente con QT ninguno fue diagnosticado de recidiva. Según análisis de subgrupos, en este estudio se concluye que la RT es altamente efectiva en pacientes con seminoma estadios IIa y IIb mientras que la QT es el tratamiento de elección para los estadios IIc (17).

En un estudio prospectivo multicéntrico publicado en 2003 por Classen y cols. se analizaron 94 pacientes entre 1991 y 1994 en 30 centros alemanes. Sesenta y seis pacientes pertenecían al estadio IIa y 21 al IIb, mientras que se perdió el seguimiento en 7 pacientes. Dos recidivas fueron observadas en cada subgrupo: en el estadio IIa hubo una recurrencia de la enfermedad a nivel mediastínico y otra en el margen del campo de irradiación, mientras que en el grupo IIb se observó un paciente recidivó en mediastino y otro en pulmón.

La supervivencia libre de recidiva alcanzada a los 6 años fue del 95,3% y del 88,9% para los estadios IIa y IIb, respectivamente. La toxicidad tanto aguda como tardía fue inferior al 10% por lo que los autores promueven la RT como el tratamiento de elección en los pacientes afectados de seminoma estadios IIa y IIb (18).

Finalmente, cabe mencionar el trabajo de Chung y cols. de 2004 en el que 126 pacientes de un solo centro reclutados entre 1981 y 1999 con seminoma estadio II recibieron tratamiento con RT (95 pacientes) o con QT (31 pacientes). Los pacientes con estadios IIa y IIb tratados con RT y los estadios IIb tratados con QT obtuvieron una tasa libre de recurrencia a los 5 años del 91,7%, 89,7% y 83,3% respectivamente. Diecisiete por ciento de los pacientes tratados con RT y el 6% de aquellos tratados con QT recidivaron. Los lugares más frecuentes de recurrencia de enfermedad en los pacientes que recibieron RT fueron la fosa supraclavicular izquierda, pulmón/mediastino, hueso, ganglios paraaórticos e hígado. En las conclusiones se establece que en los seminomas estadios IIa y IIb la RT obtiene unos excelentes resultados, consiguiendo la curación en un alto porcentaje de pacientes con este tratamiento exclusivamente. La QT parece ser el tratamiento de primera opción en los estadios IIc (19).

En estos estudios, y de manera habitual en la práctica clínica diaria, la dosis administrada es de entre 25 y 40 Gy y el campo de irradiación suele incluir los ganglios linfáticos pélvicos ipsilaterales y los paraaórticos (20).

Como ya hemos revisado, históricamente se ha considerado la RT como el tratamiento de elección para los pacientes afectados de seminoma estadios IIa y IIb, con unas tasas de supervivencia libre de progresión a largo plazo de entre 85-90%. Sin embargo, diversos estudios publicados en los últimos años están estableciendo cierta tendencia a favor de la QT como tratamiento de primera línea en estos pacientes, debido principalmente a la toxicidad tardía que el tratamiento con radiaciones ionizantes puede producir, en especial la incidencia de segundos tumores radioinducidos.

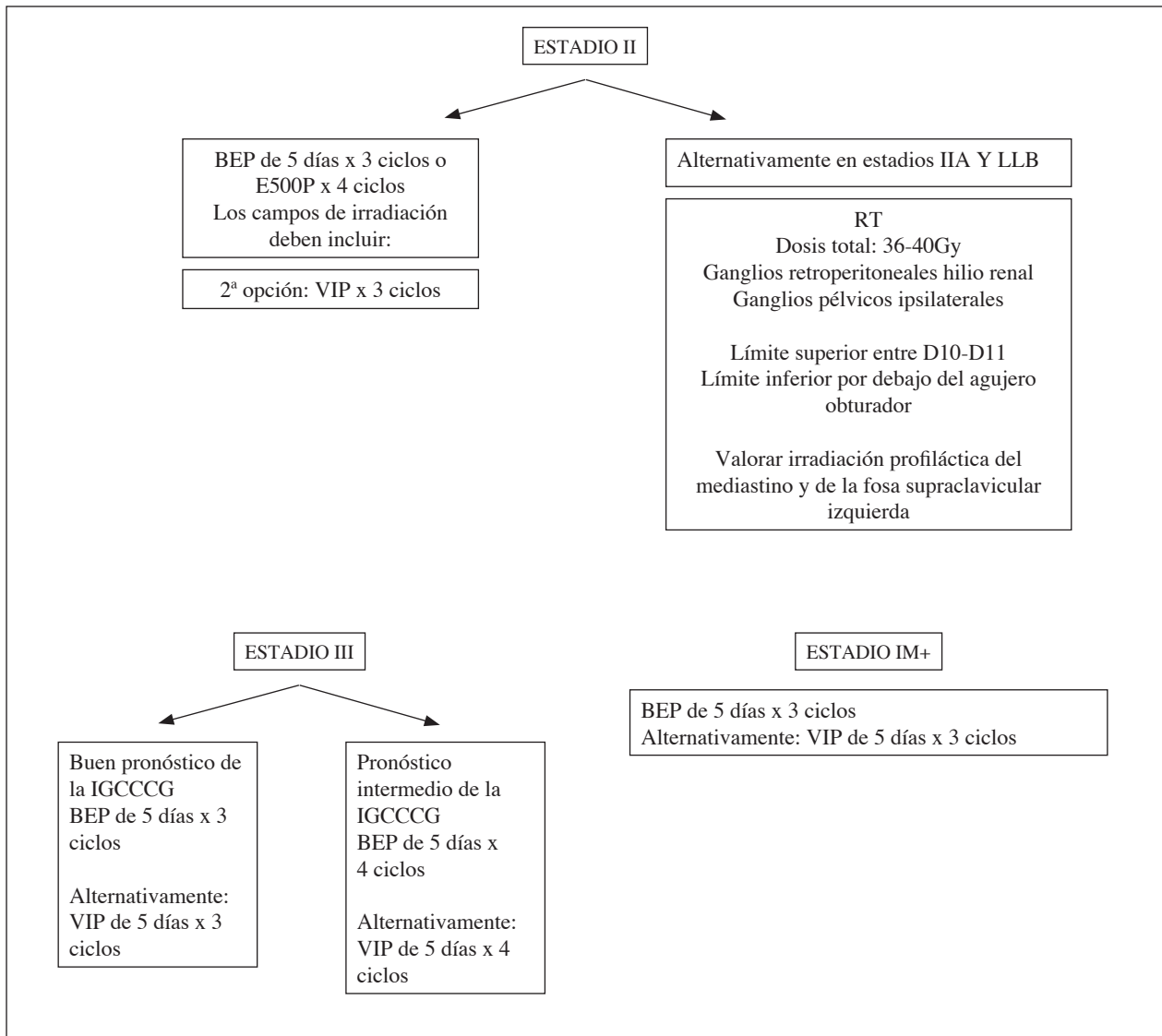


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento del seminoma avanzado.

Quimioterapia (QT)

En las últimas décadas, varios estudios han demostrado que la QT basada en cisplatino alcanza unas elevadas tasas de curación en pacientes con seminoma avanzado y en el tratamiento de la recidiva. Sin embargo, en los estadios IIa y IIb la RT parecía ser el tratamiento de elección. Los trabajos publicados recientemente demuestran que el tratamiento sistémico obtiene unos resultados muy similares con una menor toxicidad a largo plazo.

La primera experiencia con QT de primera línea en el tratamiento del seminoma en estadio II precoz fue publicada por Krege y cols. en 2006 utilizando un solo fármaco.

En un ensayo clínico prospectivo en fase II, 108 pacientes con seminomas estadios IIa y IIb sin tratamiento previo recibieron carboplatino AUC 7 mg min/ml cada

28 días por 3 ciclos o por 4 ciclos, respectivamente. En 88 de 108 (81%) de los pacientes se consiguió respuesta completa, 17 de 108 (16%) fueron clasificados como respuesta parcial, 2 de 108 (2%) no mostraron cambios y 1 paciente progresó. En todos los pacientes con respuesta parcial, la enfermedad residual retroperitoneal fue menor o igual de 3 cm. En 2 de estos pacientes, en los que no mostraron cambios y en el que progresó, se realizó cirugía de la masa residual siendo el estudio anatomopatológico positivo para seminoma viable. Después de una mediana de seguimiento de 28 meses, 14 de 108 pacientes (13%) recidivaron en retroperitoneo, siendo todos ellos pertenecientes al grupo que consiguió remisión completa. La tasa global de fallo al tratamiento fue del 18%, con una toxicidad grado 3-4 de tan solo el 10%.

Estos resultados tan pobres en el contexto de una enfermedad con una alta tasa de curación, llevaron a la

conclusión que 4 ciclos de carboplatino AUC 7 en monoterapia no es un tratamiento efectivo para erradicar las metástasis retroperitoneales en pacientes con seminomas estadios IIa y IIb (21).

Frente a los decepcionantes resultados conseguidos con la monoterapia, 2 estudios randomizados han demostrado que la QT de combinación basada en cisplatino es más activa que el carboplatino solo en pacientes con seminoma avanzado.

El primero de ellos, realizado por Horwich y cols. y publicado en 2000, comparaba los resultados obtenidos utilizando carboplatino en monoterapia versus la combinación de etopósido con cisplatino (EP). Un total de 130 pacientes con seminoma avanzado fueron randomizados a recibir tratamiento con carboplatino a dosis de 400 mg/m² administrado cada 21 días por 4 ciclos o etopósido 120 mg/m² + cisplatino 20 mg/m² cada 21 días por 4 ciclos.

Con una mediana de seguimiento de 4,5 años, el porcentaje de supervivencia libre de progresión a 3 años fue del 71% en los pacientes tratados con carboplatino exclusivamente frente al 81% de los pacientes tratados con EP.

La tasa de supervivencia a 3 años de los pacientes que recibieron monoterapia fue del 84% mientras que en los pacientes tratados con la combinación fue del 89%.

Este trabajo, diseñado como un estudio de equivalencia, no demostró diferencias estadísticamente significativas en los objetivos principales de supervivencia, por lo que el papel del carboplatino en monoterapia como tratamiento inicial del seminoma avanzado no puede ser recomendado (22).

El segundo de los ensayos que mostró la superioridad del tratamiento basado en cisplatino fue el publicado por Bokemeyer y cols. en el *British Journal of Cancer* en 2004. En él se realizó un análisis conjunto de los datos individuales de dos ensayos clínicos randomizados europeos que comparaban la eficacia del tratamiento con carboplatino en monoterapia frente a la combinación basada en cisplatino. El número total de pacientes fue de 361, siendo 184 de ellos tratados con QT de combinación basada en cisplatino y 177 tratados con carboplatino en monoterapia. El objetivo principal de ambos estudios fue la supervivencia libre de progresión.

El análisis mostró que los pacientes tratados con carboplatino exclusivamente tenían una tasa de supervivencia libre de progresión a menos de 5 años del 72% frente al 92% alcanzado en el tratamiento de combinación. La supervivencia global también fue significativamente mejor en el segundo grupo (94% vs. 89%) (23).

Además, en todos los subgrupos analizados, el carboplatino en monoterapia resultó inferior a la QT de combinación con cisplatino.

Una nueva aproximación terapéutica que también ha sido explorada es la combinación de RT con un solo ciclo de carboplatino.

Así, en la serie de Patterson y cols. de 2001 se analizaron los resultados de 33 pacientes con seminomas estadios IIa y IIb tratados con carboplatino y RT entre 1989 y 1996. La mayoría (30 pacientes) recibieron 1 ciclo de carboplatino AUC 7 en monoterapia, 2 pacientes recibieron 2 ciclos y 1 paciente recibió un solo ciclo de carboplatino y etopósido. Entre 4 y 6 semanas después de recibir el tratamiento con QT, fueron sometidos a RT infradiaphragmática. Los resultados fueron comparados retrospectivamente con los obtenidos de 80 pacientes tratados de 1970 a 1998 con RT de manera exclusiva.

Las conclusiones mostraron que, comparado con controles históricos, el carboplatino con RT parece disminuir la tasa de recidiva en seminoma estadio II con un incremento mínimo en la toxicidad, alcanzando la significación estadística en el subgrupo IIb (24). No obstante, esta estrategia no se ha implantado en la clínica por considerar que podría constituir un sobre tratamiento de los pacientes.

El trabajo más reciente y que demuestra de manera más concluyente la superioridad del tratamiento de combinación de QT basado en cisplatino es el llevado a cabo por el Grupo Germinal Español y publicado en el *Journal of Clinical Oncology* en diciembre de 2008. En él se realizó un estudio observacional prospectivo multicéntrico de 72 pacientes recogidos entre 1994 y 2003 con el diagnóstico de seminoma clásico obtenido tras orquiectomía inguinal. La media de edad fue de 32 años (rango entre 23 y 66 años) y la estadificación fue IIa en 18 pacientes y IIb en 54.

En cuanto al régimen de QT recibido, 60 pacientes recibieron etopósido 100 mg/m²/día y cisplatino 25 mg/m²/día por 4 días cada 3 semanas (E400P) mientras que 12 de ellos recibieron etopósido 100 mg/m²/día y cisplatino 20 mg/m²/día durante 5 días cada 3 semanas añadiéndose bleomicina semanal 30 mg (BEP). Nueve pacientes recibieron un total de 3 ciclos, 60 pacientes recibieron 4 ciclos y 3 pacientes recibieron más de 4 ciclos.

Los resultados obtenidos fueron claramente significativos: hubo 60 respuestas completas (83%) y 12 (17%) respuestas parciales con masa residual y marcadores tumorales negativos. No se evidenció ningún fallo al tratamiento pero 2 pacientes requirieron cirugía de la masa residual con un análisis anatomopatológico que demostró necrosis y fibrosis en ambos casos.

No se objetivó recurrencia en ninguno de los pacientes con estadio IIa mientras que 6 pacientes con estadio IIb sufrieron recidiva de la enfermedad, con una mediana de tiempo a la recurrencia de 11,6 meses. Cuatro de ellos recidivaron a nivel retroperitoneal y 2 en retroperitoneo, pulmón y mediastino. Todos los pacientes que experimentaron recidiva habían sido tratados inicialmente con E400P. Solo uno de ellos falleció como consecuencia de progresión de la neoplasia a pesar de segunda línea de QT y RT como tratamientos de rescate y 3 pacientes

fallecieron durante el seguimiento por causas no relacionadas con el tumor germinal. En ninguno de estos últimos se encontró evidencia de seminoma a fecha del *exitus*.

En cuanto a la supervivencia libre de progresión estimada a 5 años, en los pacientes con estadio IIa resultó del 100% mientras que en el estadio IIb fue del 87%. En total, la tasa de supervivencia global de los 2 grupos fue de 95% (25).

Toxicidad aguda

El perfil de toxicidad aguda de estos regímenes de QT es clásicamente bien conocido. Los efectos adversos severos más frecuentes son los hematológicos, siendo poco habituales los de otro tipo.

La neutropenia grado 3/4 es, con mucho, la toxicidad aguda más frecuente, siendo necesaria una estrecha vigilancia de estos pacientes por el riesgo de desarrollar neutropenia febril. No está indicada la profilaxis con G-CSF, si bien es mandatorio su uso en los casos de neutropenia para no disminuir dosis y mantener el correcto intervalo entre los ciclos de QT. La anemia y la trombopenia también son relativamente frecuentes y en raras ocasiones requieren soporte transfusional.

Los efectos adversos extrahematológicos suelen ser de moderada intensidad, excepto la alopecia, que sucede de manera universal y generalmente alcanza el grado 4. El síndrome emético, la mucositis y el síndrome diarreico se cuentan entre los más comunes, siendo en la mayoría de los casos fácilmente manejables con los tratamientos sintomáticos habituales.

Recomendaciones de tratamiento

El tratamiento de los pacientes diagnosticados de seminoma estadio II es, en primer lugar, la orquiectomía por vía inguinal excepto que el estado general del paciente no permita la realización de una intervención quirúrgica. En estos casos, está plenamente justificado la administración de QT en primera instancia y posterior realización de la orquiectomía de manera diferida.

La actuación terapéutica deberá completarse con RT o QT. Como ya ha sido descrito, la tasa de respuestas y curaciones de ambas alternativas terapéuticas resulta muy similar, con una toxicidad aguda aceptable y de fácil manejo y que hacen que tanto un tratamiento como el otro sean bien tolerados.

Sin embargo, en una enfermedad altamente curable como el seminoma estadio II y que suele diagnosticarse en pacientes jóvenes con una supervivencia de muchos años tras el tratamiento, la prevención de los efectos secundarios a largo plazo que puede ocasionar la RT en forma, sobre todo, de segundas neoplasias dentro de los campos de irradiación resulta capital.

Esto, sumado a los estudios publicados en los últimos

años está haciendo que, progresivamente, la QT sea más utilizada que la RT en la práctica clínica diaria.

Así, actualmente recomendamos que el tratamiento para los pacientes diagnosticados de seminoma estadio II sea 3 ciclos de BEP (etopósido 100 mg/m²/día + cisplatino 20 mg/m²/día durante 5 días cada 3 semanas + bleomicina semanal 30 mg) o 4 ciclos de E500P (etopósido 100 mg/m²/día + cisplatino 25 mg/m²/día durante 5 días cada 3 semanas).

Como alternativa terapéutica, la RT debe alcanzar unas dosis totales de entre 36-40Gy y los campos de irradiación deben incluir los ganglios retroperitoneales, el hilio renal y los ganglios pélvicos ipsilaterales, entre D10-D11 como límite superior y por debajo del agujero obturador como límite inferior (26).

ESTADIO III-IV

Según la clasificación del RMH, los tumores seminomatosos estadio III son aquellos con afectación ganglionar supra e infradiafragmática, mientras que se considera estadio IV cuando hay presencia de metástasis extralinfáticas (Tabla II).

El tratamiento más comúnmente extendido para el seminoma en estadios más avanzados es la QT basada en platino. La realización de la orquiectomía por vía inguinal suele ser de manera diferida, ya que es preferible iniciar el tratamiento sistémico de la forma más rápida posible. La RT tiene un papel francamente limitado y es la combinación de fármacos citostáticos la que consigue, aún en las fases más tardías de la enfermedad, una elevada tasa de curaciones.

Radioterapia

El diagnóstico de un tumor seminomatoso en estadios III-IV implica la afectación sistémica del paciente, por la presencia de adenopatías supra e infradiafragmáticas o por metástasis viscerales. Los conocidos efectos deletéreos de la RT sobre campos de irradiación extensos y que incluyan órganos muy radiosensibles como el hígado junto con la excelente respuesta de estos tumores a la QT, hacen que el tratamiento con radiaciones ionizantes en los estadios III-IV no forme parte del arsenal terapéutico recomendado.

Quimioterapia

El tratamiento con combinaciones de citostáticos basadas en platino es el tratamiento de elección para los tumores seminomatosos estadios III-IV.

Como hemos mencionado previamente, según la clasificación pronóstica de la IGCCCG, los seminomas se

clasifican en buen pronóstico y pronóstico intermedio en función de la presencia o no de metástasis viscerales extrapulmonares (Tabla I). En cualquiera de los dos grupos la tasa de curación es muy elevada, siendo superior al 90% en el primero y cercana al 80% en el segundo.

BUEN PRONÓSTICO DE LA IGCCCG

En este grupo de pacientes, el tratamiento con BEP por 3 ciclos es el que se ha mostrado más eficaz. Un ensayo realizado por la EORTC publicado en 2001 comprobó la equivalencia de 3 vs. 4 ciclos de BEP y del esquema de administración en 5 días vs el de 3 días en tumores germinales de buen pronóstico. Desde 1995 hasta 1998, 812 pacientes fueron randomizados a recibir 3 o 4 ciclos de tratamiento. A su vez, 681 de ellos se randomizaron al esquema de 5 días vs. el de 3 días (500 mg/m² de etopósido administrado a 100 mg/m² días 1-5 vs. 165 mg/m² días 1-3, cisplatino 100 mg/m² administrado a 20 mg/m² días 1-5 vs. 50 mg/m² días 1-2 y bleomicina 30 mg semanal).

La supervivencia libre de progresión a 2 años fue de aproximadamente 90% independientemente del número de ciclos administrados. Sin embargo, la toxicidad en forma de ototoxicidad, neurotoxicidad periférica o síndrome de Raynaud fue mayor en el grupo con el esquema de tratamiento de 3 días (27).

Varios ensayos clínicos han explorado otros esquemas para intentar disminuir la toxicidad aguda causada por el tratamiento. Una de las estrategias estudiadas ha sido la supresión de la bleomicina, que puede ser causa de toxicidad severa en un pequeño número de pacientes.

Así, un ensayo fase III randomizado publicado en 1995 fue diseñado para determinar si 3 ciclos de EP eran equivalentes en cuanto a eficacia a 3 ciclos de BEP en pacientes con tumores germinales diseminados de buen pronóstico. Ciento ochenta y siete pacientes fueron randomizados en las 2 ramas de tratamiento, observándose un mayor número de fallos al tratamiento incluyendo persistencia de tumor viable en la resección de masas residuales y recidivas post remisión completa en los pacientes que no recibieron bleomicina. Además, la supervivencia global también resultó menor (95% vs. 86%) en la rama sin bleomicina, siendo el perfil de toxicidad similar en ambos grupos (28).

Otra alternativa investigada ha sido la sustitución de cisplatino por carboplatino, un análogo que no posee la severa toxicidad renal y neurológica del cisplatino.

En un trabajo publicado en el Journal of Clinical Oncology en 1993 se randomizaron 270 pacientes con tumores germinales de buen pronóstico a recibir 4 ciclos de EP vs. 4 ciclos de EC (etopósido 100 mg/m² + carboplatino 500 mg/m² con un intervalo entre ciclos de 28 días). El 12% de los pacientes tratados con EC que alcanzaron respuesta completa recidivaron frente a tan solo el 3% de recidivas en el grupo tratado con EP. Con una mediana de seguimiento de 22,4 meses, la supervivencia libre

de recidiva fue inferior en los pacientes tratados con la combinación con carboplatino sin observarse diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global en los dos grupos. El estudio finalmente concluyó que el tratamiento con EC era inferior al tratamiento con EP (29). Estos trabajos permiten asegurar que, por el momento, no es posible reducir la toxicidad relacionada con la bleomicina o el cisplatino sin comprometer la eficacia, por lo que dichos fármacos deben ser parte integrante del tratamiento de QT en los pacientes de buen pronóstico.

Aquellos pacientes con persistencia de marcadores tumorales elevados tras la orquiectomía sin evidencia de enfermedad radiológica (estadio IM+, tabla II), se tratarán como enfermedad avanzada de buen pronóstico, es decir, con QT según esquema BEP por 3 ciclos.

PRONÓSTICO INTERMEDIO DE LA IGCCCG

El tratamiento con QT según esquema BEP de 5 días por 4 ciclos cada 21 días supone el tratamiento standard para los tumores seminomatosos de pronóstico intermedio.

El estudio de Wit y cols. publicado en 1998 mostró la superioridad de este esquema de tratamiento en tumores no seminomatosos de pronóstico intermedio, siendo aplicable por igual a los seminomas. En él se randomizaron 84 pacientes a recibir 4 ciclos de BEP vs 4 ciclos de VIP (etopósido 75 mg/m² días 1-5, ifosfamida 1,2 g/m² días 1-5 y cisplatino 20 mg/m² días 1-5). Las tasas de respuesta completa fueron similares en ambos grupos (79% vs. 74%) y tanto las diferencias en tasa de recidiva como en supervivencia libre de progresión y en supervivencia global no fueron significativas.

En cuanto a la toxicidad aguda, sí se encontraron diferencias a favor del tratamiento con BEP, siendo sensiblemente superior la mielotoxicidad que conlleva el esquema VIP. Ante estos resultados, se concluye que los tratamientos con BEP y VIP tienen una eficacia similar con una mayor toxicidad en este último, por lo que es preferible el esquema con bleomicina (30).

Toxicidad aguda

El perfil de toxicidad aguda es análogo al descrito para el tratamiento de los tumores seminomatosos estadio II.

Recomendaciones de tratamiento

Como ya hemos señalado, la QT basada en platino es el tratamiento de elección para los tumores seminomatosos estadios III-IV. El número de ciclos a administrar variará en función de la categoría pronóstica de la IGCCCG:

- Buen pronóstico: BEP de 5 días x 3 ciclos (alternativamente: VIP de 5 días x 3 ciclos).

- Pronóstico intermedio: BEP de 5 días x 4 ciclos (alternativamente: VIP de 5 días x 4 ciclos).

Los estadios IM+ de la clasificación del Royal Marsden hospital se tratarán con BEP de 5 días x 3 ciclos (alternativamente: TIP).

SEGUNDAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO

Es importante diferenciar dos grupos de enfermos según la progresión a tratamientos basados en platino: el primer grupo formado por aquellos refractarios de entrada al cisplatino (es decir, cuya enfermedad ha progresado dentro de las 4 semanas posteriores a la administración de cisplatino, muy infrecuente en el caso de los tumores tipo seminomatosos), y un segundo grupo compuesto por pacientes con buena respuesta inicial o que recidivan tras una remisión completa.

Hasta un 15% de los tumores germinales metastásicos recaerán tras la primera línea de QT. Aun así una gran parte de los pacientes pueden ser curados con tratamientos posteriores.

El esquema habitual en los últimos años ha sido ifosfamida con cisplatino y etopósido o vinblastina (VIP/VeIP) consiguiendo inducir un 25-30% de remisiones completas prolongadas en el segundo grupo de pacientes, prácticamente ningún esquema es eficaz en el primer grupo. Sin embargo actualmente se utilizan un esquema de tratamiento que consiste en la combinación de paclitaxel, ifosfamida y cisplatino (TIP), que añade a ifosfamida una droga nueva de elevada actividad, como es el paclitaxel (33). Este esquema es el recomendado actualmente por el Grupo Germinal.

Por último, paclitaxel, gemcitabina, oxaliplatino y temozolomida han mostrado poseer cierta actividad en pacientes politratados resistentes de entrada a esquemas basados en platino.

MASAS RESIDUALES

Una de las peculiaridades de la evolución de los TGT es la presencia frecuente de masas residuales tras la administración de quimioterapia, no necesariamente compuesta de tumor maligno. En el seminoma puro, estas masas están compuestas habitualmente por tejido fibro-necrótico y muy raramente contienen células tumorales todavía viables (31), hecho que se observa casi exclusivamente en masas superiores a los 3 cm de diámetro.

La actitud terapéutica recomendada se encuentra en función del tamaño de las masas residuales. Las masas pequeñas de menos de 3 cm son candidatas a seguimiento periódico estrecho hasta asegurar la desaparición o inactividad de la lesión residual ya que la mayoría pueden manejarse sin cirugía. En los últimos años se ha demostrado que la realización de una PET-TAC en pacientes con seminoma y masa residual tras la quimioterapia puede ayudar en la toma de decisiones. Se recomienda la realización de un PET-TAC en todas aquellas masas mayores de 3 cm. La fluorodeoxyglu-

cosa 18 del PET permite distinguir entre necrosis y enfermedad residual activa ya que el valor predictivo negativo parece ser mayor que el positivo con una especificidad de hasta el 90% (32). En los casos de positividad del PET debe realizarse exéresis completa de la masa residual, no estando justificada la administración de tratamiento quimioterápico o radioterápico adicional en base solo a los resultados del PET, ya que son relativamente frecuentes los falsos positivos en estas masas.

CORRESPONDENCIA:

Xavier García del Muro Solans
Servicio de Oncología Médica. Unidad Integrada de Tumores Germinales. Institut Català d'Oncologia Hospitalet. Hospital de Bellvitge
C/ de La Feixa Llarga, s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona
e-mail: garciadelmuro@iconcologia.net

BIBLIOGRAFÍA

1. International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCC-CG). The International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor based staging system for metastatic germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:594-603.
2. Powles TB, Bhardwa J, Shamash J, et al. The changing presentation of germ cell tumours of the testis between 1983 and 2002. *BJU Int* 2005;95:1197-200.
3. Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol* 2014;66:1172-8.
4. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol* 2015;33:51-7.
5. Groll RJ, Warde P, Jewett MA. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64:182-97.
6. Chau C, Cathomas R, Wheeler M, et al. Treatment outcome and patterns of relapse following adjuvant carboplatin for stage I testicular seminomatous germ-cell tumour: results from a 17-year UK experience. *Ann Oncol* 2015;26:1865-70.
7. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol* 2015;33:51-7.
8. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy vs. single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:293.
9. Dieckmann KP, Brüggelboes B, Pichlmeier U, et al. Adjuvant treatment of clinical stage I seminoma: is a single course of carboplatin sufficient? *Urology* 2000;55:102.
10. Reiter WJ, Brodowicz T, Alavi S, et al. Twelve-year experience with two courses of adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. *J Clin Oncol* 2001;19:101.
11. Steiner H, Hörtl L, Wirtenberger W, et al. Long-term experience with carboplatin monotherapy for clinical stage I seminoma: a retrospective single-center study. *Urology* 2002;60:324.
12. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40 576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1354-65.
13. Horwich A, Fossa SD, Huddart R, et al. Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma. *Br J Cancer* 2014;110:256-63.

14. Aparicio J, Germà JR, García del Muro X, et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 2001;23:8717-23.
15. Aparicio J, Maroto P, García del Muro X, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: the third Spanish Germ Cell Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2011;29:4677-81.
16. Aparicio J, García del Muro X, Maroto P, et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol* 2003;14:867-72.
17. Warde P, Gospodarowicz M, Panzarella T, et al. Management of stage II seminoma. *J Clin Oncol* 1998;16(1):290-4.
18. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2003;21(6):1101-6.
19. Chung PW, Gospodarowicz MK, Panzarella T, et al. Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. *Eur Urol* 2004;45(6):754-59;discussion 759-60.
20. Zagars GK, Pollack A. Radiotherapy for stage II testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(3):643-9.
21. Single agent carboplatin for CS IIA/B testicular seminoma. A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG).
22. Krege S, Boergermann C, Baschek R, et al. German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). *Ann Oncol* 2006;17(2):276-80.
23. Horwich A, Oliver RT, Wilkinson PM, et al. A medical research council randomized trial of single agent carboplatin vs. etoposide and cisplatin for advanced metastatic seminoma. MRC Testicular Tumour Working Party. *Br J Cancer* 2000;83(12):1623-9.
24. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Stenning S, et al. Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin-based combination chemotherapy: a pooled analysis of two randomised trials. *Br J Cancer* 2004;91(4):683-7.
25. Patterson H, Norman AR, Mitra SS, et al. Combination carboplatin and radiotherapy in the management of stage II testicular seminoma: comparison with radiotherapy treatment alone. *Radiother Oncol* 2001;59(1):5-11.
26. García del Muro X, Maroto P, Gumà J, et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5416-21.
27. De Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule 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.
28. Loehrer PJ, Johnson D, Elson P, et al. Importance of bleomycin in favorable prognosis disseminated germ cell tumors: and Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1995;13:470-6.
29. Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG, et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin vs. etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multiinstitutional study. *J Clin Oncol* 1993;11:598-606.
30. De Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, et al. Four cycles of BEP versus 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 and Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer* 1998;78:828-32.
31. Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS, et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol* 1997;157:860-2.
32. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al. $^{2-18}$ fluoro-deoxy-D- glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1034-9.
33. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *Clin Oncol* 2005;23:6549-55.

Tratamiento inicial de los tumores germinales no seminomatosos

L. RODRÍGUEZ LAJUSTICIA¹, M. V. DE TORRES OLOMBRADA²

Servicios de ¹Oncología Médica y ²Oncología Radioterápica. Hospital de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

RESUMEN

Los tumores germinales testiculares son la neoplasia maligna más frecuente en varones jóvenes. Debido a la alta supervivencia específica incluso en la enfermedad metastásica, los objetivos fundamentales en estos pacientes son preservar la fertilidad, la calidad de vida y minimizar la toxicidad a largo plazo de los tratamientos. La mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios precoces, con tasas de curación de casi el 100% con seguimiento, quimioterapia o cirugía tras la orquiectomía inguinal. En la enfermedad metastásica, la quimioterapia basada en cisplatino puede obtener remisiones completas de la enfermedad. Hasta el 60% de los pacientes en enfermedad avanzada corresponden al subgrupo de buen pronóstico, y los estudios se han dirigido a intentar mantener la eficacia del tratamiento estándar minimizando su toxicidad. En el caso de pacientes con pronóstico intermedio y malo, el tratamiento quimioterápico obtiene respuestas duraderas en el 75 y 50% de los casos respectivamente, por lo que se han desarrollado nuevas combinaciones de fármacos y esquemas de dosis densas en un intento de aumentar la eficacia del tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Tumor germinal. No seminoma. Cáncer de testículo. Tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los tumores germinales se originan en el testículo, pero también se pueden originar en localizaciones como retroperitoneo o mediastino. Los tumores germinales testiculares corresponden solo al 1% de las neoplasias malignas en el varón, siendo el tumor maligno más frecuente en varones entre 15 y 34 años. Estos tumores derivan células germinales primordiales, y se dividen en tumores germinales seminomatosos (TGS; tumores homogéneos, de aparición a edades en torno 35 años)

ABSTRACT

Testicular germ cell tumors are the most common malignancy in young men. Due to the high cancer specific survival rates even in the advanced setting, preservation of reproductive function, quality of life and late effects after treatment are crucial concerns. Most patients are diagnosed with stage I disease, with cure rates that approach 100% with surveillance, chemotherapy or surgery after radical orchiectomy. Clinical trials established the curability of metastatic disease with cisplatin-based combination chemotherapy. About 60% of patients with advanced disease have good risk germ cell tumors, and subsequent investigations have focused on maintaining efficacy while decreasing toxicity. Standard therapy achieves durable responses in 75% of the intermediate risk group of patients and 50% of the poor risk group. Since these groups are less likely to achieve complete response to first line chemotherapy, new chemotherapy combinations and dose intensive schedules have been developed to improve treatment efficacy.

KEY WORDS: Germ cell tumor. Non seminomatous tumor. Testicular cancer. Treatment.

y no seminomatosos (TGNS, con incidencia mayor en torno a 25 años), con diferente manejo terapéutico. Los TGNS a su vez están formados por uno o más componentes histológicos (carcinoma embrionario, teratoma, tumor del seno endodérmico y coriocarcinoma); y aquellos tumores germinales mixtos con elementos de seminoma y no seminoma, se manejan clínicamente como TGNS.

La alfafetoproteína (AFP) y la gonadotropina coriónica humana (bHCG) están elevadas en sangre periférica hasta en el 80% de los casos de enfermedad avanzada. La producción de AFP se limita a TGNS, pero bHCG

puede estar elevada tanto en TGS como TGNS. Otro factor pronóstico independiente es la lactatodeshidrogenasa (LDH). La monitorización de estos marcadores tumorales es fundamental al diagnóstico, tras la orquiectomía, durante los tratamientos y el seguimiento, dado que en estadios precoces con elevación de los mismos se asocia a alta probabilidad de enfermedad metastásica oculta; en enfermedad avanzada, mantener valores elevados al finalizar la quimioterapia representa generalmente enfermedad viable persistente; y durante el seguimiento pueden contribuir al diagnóstico de recidiva de la enfermedad (1).

Se recomienda la orquiectomía inguinal de entrada independientemente del estadio (salvo compromiso clínico que requiera primero tratamiento sistémico urgente) como tratamiento del primario y diagnóstico histológico de la enfermedad. Se completará el estudio con analítica general, marcadores tumorales (pre y post orquiectomía) y pruebas de imagen con TC abdominopélvico y radiografía de tórax/TC tórax para la estadificación del tumor (Tablas I y II). La mayoría de los TGNS son diagnosticados en estadios precoces, de los cuales, hasta el 70% se curan con solo orquiectomía. Es también uno de los pocos cánceres con altas tasas de curación en caso de enfermedad regional o a distancia, con supervivencias a 5 años de 96% y 73% respectivamente con quimioterapia basada en platino y resección de la enfermedad residual. Dada la edad y pronóstico a largo plazo de estos pacientes, se debe ofrecer la posibilidad de criopreservación de semen antes del tratamiento.

TUMORES GERMINALES NO SEMINOMATOSOS (TGNS) ESTADIO I

El 70% de los tumores germinales se diagnostican en esta fase (40% TGNS), definiéndose como estadio I la no evidencia de enfermedad radiológica ni elevación de marcadores tumorales en sangre periférica tras la orquiectomía. La mayoría de los pacientes no precisan tratamiento adicional a la cirugía del primario, pero hasta un 20-30% de ellos pueden presentar metástasis ocultas al diagnóstico con recidiva posterior de la enfermedad (fundamentalmente ganglionar retroperitoneal durante los 2-3 primeros años). La quimioterapia o linfadenectomía retroperitoneal adyuvante de todos los pacientes en esta fase implicaría el sobretratamiento de la mayoría, por lo que se ha tratado de identificar factores pronósticos para seleccionar a aquellos con mayor riesgo de recidiva, como presencia de carcinoma embrionario, tasa *ki67*, ausencia de tumor del seno endodérmico... siendo el más importante y mejor validado de ellos la presencia de invasión linfovascular (LVI) en la pieza de orquiectomía (2,3), con un riesgo de recidiva a tres años del 50% en aquellos pacientes que la tienen (LVI+) y 15% si está ausente (LVI-) (4). Las recidivas más allá de los 2-3 años son poco frecuentes (< 1%), e incluso estas responden adecuadamente al tratamiento quimioterápico asociado a cirugía de la enfermedad residual si precisa (a diferencia de la recidiva tras quimioterapia inicial, donde la posibilidad de resistencias y mala evolución es mayor) (5).

TABLA I

CLASIFICACIÓN DE TUMORES GERMINALES TESTICULARES POR ESTADIOS AJCC /UICC TNM (7ª EDICIÓN) TRAS LA ORQUIECTOMÍA

<i>T</i>	T0 no evidencia de tumor primario en testículo Tis carcinoma <i>in situ</i> /neoplasia germinal intratubular T1 tumor limitado a testículo y epidídimo sin invasión vascular o linfática. Puede invadir túnica albugínea pero no vaginal T2 tumor limitado a testículo y epidídimo con invasión vascular o linfática; o invasión de túnica albugínea y vaginal T3 tumor con invasión de cordón espermático con o sin invasión vascular o linfática T4 tumor con invasión del escroto con o sin invasión vascular o linfática
<i>N</i>	N0 no adenopatías regionales N1 una o más adenopatías afectadas ≤ 2 cm de diámetro máximo N2 una o más adenopatías afectadas mayor de 2 cm pero menor de 5 cm de diámetro máximo N3 afectación ganglionar > 5cm de diámetro máximo
<i>M</i>	M0 no enfermedad a distancia M1a metástasis ganglionares no regionales o pulmonares M1b metástasis a distancia extraganglionares y extrapulmonares
<i>S</i>	S0 AFP, BCGH y LDH dentro de la normalidad (todos) S1 AFP < 1000 ng/ml y BCGH < 5000 UI/l y LDH < 1,5xLSN (todos) S2 AFP 1.000-10.000 ng/ml o BCGH 5.000-50.000 UI/l o LDH 1,5-10 x LSN S3 AFP > 10.000 ng/ml o BCGH > 50.000 UI/l o LDH > 10xLSN

S: marcadores tumorales en suero tras la orquiectomía (AFP, BCGH y LDH); LSN: límite superior de la normalidad.

TABLA II

Estadio clínico	Categoría TNM	S (marcadores tumorales)
0	Tis N0 M0	S0
IA	T1 N0 M0	S0
IB	T2-4 N0M0	S0
IS o IM+	T1-4, N0 M0	S1-3
II A	T1-4, N1 M0	S0-1
II B	T1-4, N2 M0	S0-1
II C	T1-4, N3 M0	S0-1
III A	T1-4, N0-3, M1a	S0-1
III B	T1-4, N1-3, M0-1a	S2
III C	T1-4, N1-3, M0-1a	S3
	T1-4, N0-3, M1b	Cualquier S

El manejo de estos pacientes es controvertido, dado que no existen ensayos clínicos randomizados que demuestren superioridad del tratamiento adyuvante (quimioterapia con 1 o 2 ciclos o linfadenectomía retroperitoneal) respecto al seguimiento. Aunque el tratamiento activo disminuye el riesgo de recidiva, la supervivencia global específica es casi del 100% independientemente de la estrategia elegida. Por tanto, los objetivos en estos pacientes jóvenes con excelente pronóstico a largo plazo son evitar el sobretratamiento de los que no vayan a recaer y minimizar la toxicidad a corto y largo plazo de los tratados.

SEGUIMIENTO ACTIVO

En los últimos años, se ha demostrado una estrategia segura y eficaz en diversos estudios poblacionales retrospectivos, siendo de elección en pacientes de bajo riesgo y una alternativa al tratamiento adyuvante en pacientes de alto riesgo. El uso de TC y marcadores periódicamente permite detectar recidivas en una fase donde la carga tumoral es pequeña y la quimioterapia basada en cisplatino es capaz de curar a casi todos los pacientes. Generalmente los programas de seguimiento incluyen los 5 primeros años, pero también es frecuente un seguimiento de por vida.

El estudio canadiense del Hospital Princess Margaret (6) analizó retrospectivamente los datos de 371 pacientes con TGNS estadio I tras la cirugía en los que solo se iniciaba tratamiento activo en el momento de la recaída (linfadenectomía retroperitoneal o quimioterapia basada en cisplatino). Con una mediana de seguimiento de más de 6 años, la tasa de recidiva global fue del 28%, 78% en el primer año de seguimiento (mediana tiempo a la recidiva 7,1 meses) y la supervivencia específica a 5 años del 99,1%. La mayoría de recidivas afectaban solo a retroperitoneo (67%),

por tanto, enfermedad de pequeño volumen detectada precozmente. Y el método de detección en la mayoría de los casos el TC abdominopélvico (76,9%), siendo su combinación con marcadores tumorales el método más útil de seguimiento. En el análisis multivariante, LVI+ y el carcinoma embrionario puro fueron factores de alto riesgo, afectando al 33,7% de los pacientes, con un riesgo de recidiva del 52% frente al 15,8% en aquellos sin factores asociados.

En Dinamarca (7), 1.226 pacientes con estadios I hicieron seguimiento durante 5 años tras la orquiectomía. Setenta y ocho por ciento de los pacientes tenían carcinoma embrionario y 14% LVI+. El riesgo de recidiva a 5 años fue del 30,6%, con una mediana de tiempo a la recaída de 5 meses, y poco frecuente más allá de los 5 años (1,6%). El 70% de las recidivas fue en pacientes LVI+, y la forma más frecuente de detección fue por elevación de marcadores. En el análisis multivariante, se identificaron como factores de riesgo invasión de la rete testis, LVI+ o presencia de carcinoma embrionario, con un riesgo de recidiva del 12% a 5 años en ausencia de ellos y hasta 50% con los tres. La supervivencia específica a 5 y 15 años fueron del 99,3% y 99,1% respectivamente.

Otro estudio retrospectivo (4) incluyó 2.483 pacientes, 1.139 TGNS. En este subgrupo, recidivaron el 19% (44% para los pacientes LVI+, donde la detección de la misma era más frecuentemente por elevación de marcadores con una mediana de 4 meses, y 14% en el resto, generalmente detectada por TC con una mediana de 8 meses). La supervivencia libre de enfermedad a dos años fue del 90%. Solo 1% de los pacientes libres de enfermedad a los tres años recidivó posteriormente, e incluso estas recaídas tardías se curaban con el tratamiento (supervivencia global a 5 años 99,7%).

En aquellos pacientes en los que no sea posible un seguimiento adecuado, se debe ofrecer tratamiento adyuvante activo.

QUIMIOTERAPIA

Busca reducir el riesgo de reaparición de la enfermedad y necesidad de quimioterapia de rescate, que implica mayor número de ciclos (3-4 frente 1-2), y por tanto mayor riesgo de toxicidad por los fármacos. Varios estudios han explorado el papel de dos ciclos de quimioterapia basada en platino como alternativa a la linfadenectomía retroperitoneal. El Medical Research Council (8), administró dos ciclos de BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino) a 114 pacientes con tumores de alto riesgo (considerando alto riesgo LVI+, presencia de células indiferenciadas o ausencia de tumor del saco vitelino) con una supervivencia libre de recidiva a dos años del 98%.

El proyecto SWENOTECA incluyó 745 pacientes prospectivamente administrando 1 o 2 ciclos de BEP a

los de alto riesgo (LVI+) y seguimiento *vs.* 1 ciclo de BEP a elección del paciente en caso de LVI-(9). De los 495 pacientes LVI-, recidivaron 13,5% con seguimiento, 1,3% con un ciclo de BEP y 0% con dos ciclos; el 89,7% de ellos en los primeros dos años. De los 239 pacientes LVI+, recidivaron el 41% de los que no recibieron tratamiento por distintas causas, mientras que solo lo hicieron el 3,2% y ninguno con 1 o 2 ciclos de BEP respectivamente. Las recaídas se detectaron en su mayoría por TC (53%), y ocurrieron precozmente en todos los grupos. En una actualización posterior de este estudio (10), analizando solo los pacientes con 1 ciclo de BEP, la tasa de recidiva a 5 años fue del 3,2% en LVI+ y 1,6% en los LVI-, todos en retroperitoneo, con una supervivencia global y específica a 5 años del 99 y 100% respectivamente. En cuanto a si administrar 1 o 2 ciclos de quimioterapia, de momento no hay datos de estudios randomizados.

LINFADENECTOMÍA RETROPERITONEAL

Representa una opción tanto diagnóstica como terapéutica, pero no previene el 8-10% de recidivas fuera del retroperitoneo y supone el tratamiento innecesario de hasta el 70% de los pacientes. El riesgo de recidiva sistémica tras esta técnica es del 5-10% en estadios I confirmados patológicamente, pero en caso de estadios II (afectación tumoral ganglionar), asciende al 15-30%, debiendo administrarse BEP adyuvante (11).

Se comparó el papel de linfadenectomía retroperitoneal con un ciclo de BEP en un estudio fase III de 382 TGNS estadios I (12). El 42% presentaban LVI+. Aquellos pacientes con afectación ganglionar confirmada patológicamente (18,5% en rama linfadenectomía), recibieron dos ciclos de BEP complementarios, sin recidiva de la enfermedad en ninguno de ellos. La quimioterapia demostró mayor supervivencia libre de recaída a dos años (99,46% *vs.* 91,87%, $p = 0,0033$, HR 7,937), sin analizarse los resultados en función de factores de riesgo por separado (LVI-/+). En el estudio participaron 61 centros, la mayoría no especializados, por lo que es posible que no se identificaran bien los estadios II en pruebas de imagen basales; y por otro lado, la tasa de recidiva retroperitoneal fue alta en comparación con centros de alta experiencia (53,8%), probablemente por linfadenectomías incompletas.

Como complicaciones o desventajas del procedimiento, el riesgo de eyaculación retrógrada como secuela (< 5% en manos expertas), la recidiva local por resección incompleta o no adecuada, y la posibilidad de sobretratamiento de hasta el 70% de los pacientes en estadios I, por lo que es una técnica en desuso y en caso de hacerse, se recomienda solo en centros con amplia experiencia (13).

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 o 2 ciclos. La linfadenectomía retroperitoneal está en desuso en estos casos en nuestro medio (Tabla III).

TABLA III
OPCIONES DE TRATAMIENTO TGNS ESTADIOS I

<i>Tratamiento</i>	<i>Datos seguimiento</i>	<i>Recomendaciones y Guías Clínicas</i>
Seguimiento Activo	SLE 5 años LVI+ 50% LVI- 88% SG 5 años 99,7% (Daugaard, 2014)	NCCN: opción inicial para estadios IA (categoría IA); no recomendada en pacientes IB alto riesgo (categoría 2B para bajo riesgo) ESMO: de elección en pacientes bajo riesgo; alternativa en alto riesgo equivalente a BEP adyuvante Grupo Español: de elección en bajo riesgo; alternativa en alto riesgo a BEP
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 a linfadenectomía en estadios IB (categoría 2A) ESMO: de elección en pacientes alto riesgo; opción en pacientes bajo riesgo donde no posible seguimiento adecuado Grupo Español: alternativa en pacientes alto riesgo a seguimiento activo
Linfadenectomía retroperitoneal	SLE 2 años 91,87% SG 2 años 99-100% (Albers, 2008)	NCCN: alternativa en estadios IA si no posible seguimiento adecuado ; alternativa a BEP en IB (categoría 2A) ESMO: rara vez en pacientes alto riesgo, no opción estándar Grupo Español: en desuso

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

TUMOR GERMINAL NO SEMINOMATOSO AVANZADO

Incluye pacientes con estadios II, III y aquellos sin evidencia de enfermedad radiológica pero con persistencia de elevación de marcadores tumorales (IS o IM+). 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 la elevación de marcadores tumorales (AFP, BHCG y LDH), localización del tumor primario (mediastínico o no), y presencia o no de metástasis viscerales no pulmonares (Tabla IV).

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 III 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 en vez de vinblastina (15) convirtiéndose BEP 4 ciclos en el tratamiento estándar.

ESTADIOS IIA/IIB

La linfadenectomía retroperitoneal reglada en estos casos presentaba un riesgo de recidiva del 50% en ganglios afectos. Ante los buenos resultados del cisplatino en enfermedad avanzada, un estudio randomizado (16) evaluó el papel de la quimioterapia adyuvante (PVB o VAB 2 ciclos) frente a demorar el tratamiento sistémico a la recidiva (PVB 4 o VAB 3 ciclos) en 195 pacientes con estadio II confirmado tras orquiectomía y linfadenectomía retroperitoneal. Tras seguimiento de más de 4 años, recidivaron el 49% en la rama de observación y 6% en la de adyuvancia (6 pacientes en esta rama, de los cuales 5

se negaron a recibir el tratamiento asignado; $p < 0,001$), sin impacto en la supervivencia global. No se confirmó ninguno de los posibles factores de riesgo de recidiva analizados en la rama de observación (estadio tumoral, invasión vascular, características histopatológicas o tipo de linfadenectomía). En cuanto a la toxicidad, destacaba la mucocutánea y trombopenia con VAB y leucopenia con PVB. No hubo muertes tóxicas.

Una vez establecido el beneficio de la quimioterapia complementaria, se analizó la posibilidad de administrarla previa a la cirugía retrospectivamente (17) en 252 pacientes IIA/B de buen pronóstico tratados en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center: 116 pacientes comenzaron por linfadenectomía retroperitoneal seguido de 2 ciclos de etopósido y cisplatino (EP) en caso de confirmarse N2-N3, mientras que 136 pacientes recibieron 4 ciclos de EP seguido de cirugía de masas residuales (independientemente del tamaño, con enfermedad viable en 7,7% y teratoma en 25,8% de los casos). La quimioterapia de inducción mejoraba la supervivencia libre de recidiva a 5 años (98% vs. 79%, $p < 0,001$) sin cambios en supervivencia específica (100% vs. 98%, $p = 0,3$). Por otro lado, los pacientes en la rama de cirugía inicial recibieron menos ciclos de quimioterapia (1.4 vs. 4.2), pudiendo incluso evitarla el 51% de ellos.

Ni la quimioterapia ni la linfadenectomía se deben utilizar como monoterapia en la mayoría de casos de estadios IIA/B. Se recomienda comenzar con quimioterapia tras orquiectomía en aquellos pacientes con persistencia de elevación de marcadores tumorales y enfermedad retroperitoneal por imagen N2-N3 (con resección posterior de la enfermedad residual por el riesgo persistencia de teratoma o enfermedad viable quimiorresistente). La linfadenectomía retroperitoneal de entrada se podría plantear en casos de contraindicación para quimioterapia o afectación ganglionar < 2 cm sin elevación de marcadores tumorales (con quimioterapia complementaria en caso de confirmarse la presencia de enfermedad viable).

TABLA IV
DEFINICIÓN DE LA CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA PARA TGNS DEL INTERNATIONAL GERM CELL CANCER COLLABORATIVE GROUP (IGCCCG)

<i>Buen pronóstico</i>	<i>Pronóstico intermedio</i>	<i>Mal pronóstico</i>
Todos los criterios:		Algún criterio
- AFP < 1.000 ng/ml y	- AFP 1.000-10.000 ng/ml o	- AFP > 10.000 ng/ml o
BHCG < 5.000 UI/l y	BHCG 5.000-50.000 UI/l o	BHCG > 50.000 UI/l o
LDH $< 1,5$ x LSN	LDH 1,5-10 x LSN	LDH > 10 x LSN
- No primario mediastínico	- No primario mediastínico	- Primario mediastínico
- No metástasis viscerales extrapulmonares	- No metástasis viscerales extrapulmonares	- Metástasis viscerales extrapulmonares
SLE a 5 años 89%	SLE a 5 años 75%	SLE a 5 años 41%
SG a 5 años 92%	SG a 5 años 80%	SG a 5 años 48%

RESTO DE ESTADIOS

En caso de tumores de *buen pronóstico*, BEP x 4 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*: se exploró la posibilidad de suprimir la bleomicina en un estudio prospectivo comparando EP vs. BEP 3 ciclos, seguido de cirugía de la enfermedad residual (18). El 74% de los pacientes eran TGNS. El estudio fue cerrado precozmente al objetivarse mayor tasa de recidivas en la rama sin bleomicina en uno de los centros. A pesar de obtener similares tasas de respuestas completas al tratamiento (quimioterapia sola o con linfadenectomía 94% con BEP vs. 88% EP), la rama sin bleomicina presentó mayor fallo al tratamiento primario (11% vs. 3%), tumor viable en la cirugía de la enfermedad residual (9% vs. 2%) y recidivas tras haber alcanzado inicialmente la remisión completa (23% vs. 10%). La omisión de bleomicina supuso una peor supervivencia libre de enfermedad (69% vs. 86%) y global (86% vs. 95%) a tres años. Habría que valorar si un cuarto ciclo de EP podría compensar esos resultados.

2. *Disminuir el número de ciclos*: el estudio de Einhorn (19) randomizó a 184 pacientes con enfermedad diseminada mínima o moderada donde no era posible el tratamiento local a recibir BEP por 3 o 4 ciclos. La tasa de respuesta completa a la quimioterapia fue del 83% con 3 ciclos y 89% con 4 ciclos, alcanzando hasta 98% y 100% respectivamente tras cirugía de la enfermedad residual. La tasa de recidiva en global fue del 6%, con tres casos en cada una de las ramas, y una supervivencia libre de enfermedad del 92% en ambas, disminuyendo significativamente la toxicidad con un ciclo menos, y confirmándose los resultados en una actualización posterior (20).

La EORTC y MRC plantearon un estudio de no inferioridad (21) con 812 pacientes de buen pronóstico (77% TGNS) aleatorizados a recibir 3 ciclos de BEP frente BEP 3 ciclos seguido de EP 1 ciclo, y a su vez, administración de los fármacos en 5 o 3 días. La tasa de respuestas completas favorecían numéricamente el esquema de 4 ciclos, pero la supervivencia libre de progresión a dos años era equivalente tanto entre número de ciclos (90,4% 3 ciclos vs. 89,4% 4 ciclos) como número de días de quimioterapia (88,8% 5 días vs. 89,7% 3 días). La densidad de dosis fue similar en ambas ramas, así como la toxicidad hematológica, pero los pacientes tras 4 ciclos presentaron mayor neurotoxicidad aguda y pulmonar; y la ototoxicidad fue superior en el esquema de 3 días. Demostraron por tanto la equivalencia en eficacia de BEP 3 ciclos vs. BEP 3 ciclos seguido de EP, con mejor tolerancia; y la misma dosis total por ciclo se puede administrar

en 3 días en vez de 5, sin alterar la eficacia de BEP. Otro estudio (22) en 257 TGNS demostró la equivalencia en respuestas completas de la administración de 3 ciclos de BEP (94,7%) frente 4 de EP (96,8%) seguidas de cirugía. No hubo muertes tóxicas, con una neutropenia G3-4 mayor en la rama EP (90% vs. 72%, sin diferencias en fiebres neutropénicas: 5 y 7%) y más neurotoxicidad y dermatitis con BEP, con similar toxicidad pulmonar. El estudio no tenía poder estadístico para determinar diferencias en supervivencia.

3. *Cambio de cisplatino por carboplatino*: el carboplatino es un análogo del cisplatino con menor toxicidad gastrointestinal, renal, auditiva y neurológica. Un primer estudio en fase III randomizó 265 pacientes con TGS y TGNS de buen pronóstico a recibir 4 ciclos de quimioterapia de EP vs. EC (etopósido y carboplatino) (23). Los pacientes asignados a EC presentaron mayor toxicidad hematológica e ingresos por fiebre neutropénica (37% vs. 23%), y en la rama EP, mayor ototoxicidad (23 vs. 14,5%) y neuropatía periférica grados 1 y 2 (31% vs. 11%). La tasa de respuestas completas (con o sin cirugía de rescate) fueron similares (88% con EC y 90% con EP; $p = 0,3$). Doce por ciento de los pacientes en la rama EC y 3% de la rama EP recidivaron. Tras una mediana de seguimiento de 22,4 meses, tanto la supervivencia libre de recidiva como de evento fueron peor en la rama con carboplatino, tanto en global como por histologías (TGS y TGNS), sin diferencias en supervivencia global. Como posibles explicaciones a la inferioridad del carboplatino, podrían estar la dosis administrada (que se fue incrementando durante las fases iniciales del estudio, y calculada en función de superficie corporal y no de área bajo la curva), la duración de ciclos de EC (28 días, en vez de 21 días como EP) y la omisión de la bleomicina.

La EORTC y MRC (24) 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, ambos cada 21 días y por cuatro ciclos, con bleomicina limitada a dosis de 30UI 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% vs. 87,3%, $p = 0,009$), así como la supervivencia libre de fallo al tratamiento al primer año (91% vs. 77%, $p < 0,001$) y la supervivencia global a 3 años (97% vs. 90%, $p = 0,003$). CEB estaba asociado a mayor trombopenia severa y mucositis, y BEP con neuropatía periférica y toxicidad renal. 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 BEP x3 ciclos, salvo contraindicación para bleomicina. Sustituir cisplatino por carboplatino en un intento de disminuir toxicidad puede comprometer el pronóstico del paciente.

En cuanto a los tumores de *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: dada la actividad del paclitaxel en estudios de segunda línea en enfermedad refractaria a platino, se valoró la eficacia de añadirlo al BEP (TBEP) estándar en un fase III de la EORTC (25) de pacientes con tumores de pronóstico intermedio, con cierre precoz del mismo por lento reclutamiento tras 337 pacientes. La mayoría de pacientes presentaba enfermedad residual tras la quimioterapia, con tumor viable tras la resección en 7% de pacientes con TBEP y 12,9% con BEP. Hubo una mayor tasa de respuesta completa con los cuatro fármacos (71,6% vs. 59,9%), sin diferencias en supervivencia libre de progresión a tres años (79,4% vs. 71,1%, $p = 0,153$) ni supervivencia global. Este estudio incluía solo a pacientes de riesgo intermedio, desconociéndose el beneficio potencial de TBEP en pacientes de alto riesgo.

Paclitaxel, ifosfamida y cisplatino (TIP) en primera línea en un fase II (26) con 60 pacientes de pronóstico intermedio y malo (90% TGNS) obtuvo una tasa de respuestas completas del 68%. El 18% de los pacientes presentaron fiebre neutropénica a pesar de profilaxis primaria con pegfilgrastim, y 10% reacciones de hipersensibilidad al paclitaxel como toxicidades destacables. La supervivencia libre de progresión a tres años fue del 72% (63% en mal pronóstico y 90% en intermedio) y la global 91% (87% y 100%). Ante estos resultados, se ha diseñado un estudio fase III comparando TIP vs. BEP en pacientes de pronóstico intermedio y malo, actualmente en fase de reclutamiento (NCT01873326).

En un intento de evitar la bleomicina, se exploró sustituirla por ifosfamida (VIP) en 304 pacientes metastásicos, sin diferencias en respuestas completas (63% vs. 60%), supervivencia libre de fracaso terapéutico (64% vs. 60%, $p = 0,29$) y supervivencia global a dos años (74% vs. 70%, $p = 0,78$) respecto a BEP (27). VIP se asoció a mayor mielosupresión, sin diferencias en la incidencia de muertes tóxicas (5 casos con VIP y 6 con BEP). Una actualización posterior tampoco objetivó diferencias en el subgrupo de pacientes de mal pronóstico (28). Otro estudio en 84 pacientes de pronóstico intermedio, fue cerrado de manera precoz ante estos hallazgos, obteniendo resultados similares (29).

Por tanto, VIP no debe ser utilizado en primera línea de manera sistemática dada la toxicidad asociada, pero puede ser una alternativa a BEP en los pacientes en los que no se pueda administrar bleomicina.

2. Quimioterapia altas dosis (QAD): tras los resultados de varios estudios en enfermedad refractaria a platino (30,31) y fases II en primera línea (32), se

diseñó un fase III de 219 pacientes (97% TGNS) con tumores de pronóstico intermedio y malo (21% y 79% respectivamente) para recibir tratamiento con BEP x 4 ciclos frente a BEP x 2 ciclos seguido de otros dos de altas dosis con carboplatino, etopósido y ciclofosfamida (con soporte de autotransplante de precursores hematopoyéticos) (33). Solo el 77% de los pacientes de la rama experimental recibieron QAD, con mayor toxicidad respecto a la rama control. Hubo un 5% de muertes tóxicas (4 pacientes con BEP y 7 con QAD). No se demostró superioridad en la tasa de respuestas completas (52% QAD vs. 48% BEP), tiempo a fracaso del tratamiento (23,2 meses vs. 11,3 meses, $p = 0,4$) ni supervivencia global ($p = 0,94$). Tampoco hubo diferencias en el análisis según pronóstico malo o intermedio. El estudio validó prospectivamente el papel de la evolución de AFP y BHCG durante los dos primeros ciclos de quimioterapia: los que presentaban un descenso adecuado con el tratamiento obtenían mejor respuesta y supervivencia que los que no. Y dentro de los pacientes con descenso desfavorable de marcadores, la QAD mejoraba la respuesta completa mantenida sin diferencias en supervivencia global respecto a BEP convencional.

El estudio EORTC 30974 (34) comparó 1 ciclo de VIP seguido de 3 ciclos de VIP altas dosis en comparación con 4 ciclos de BEP en pacientes de mal pronóstico. El estudio se cerró precozmente por lento reclutamiento, sin diferencias en tasa de respuestas, supervivencia libre de progresión y global a dos años. La toxicidad grado 4 hematológica fue mayor en la rama de QAD, con 3 muertes tóxicas con BEP y 4 con VIP. En comparación con el estudio de Motzer, la tasa de respuestas era inferior, probablemente por incluir solo pacientes de mal pronóstico y que en el 30% de los que presentaban enfermedad residual radiológica no se pudo hacer resección de la misma. En este caso, la velocidad de descenso de marcadores tumorales no fue marcador pronóstico.

3. Otros: varios estudios han tratado de mejorar los resultados del tratamiento convencional con intensificación de dosis (35,36), esquemas secuenciales o alternantes (37,38) y quimioterapia de inducción previa a BEP (39,40) con toxicidad significativa y sin demostrar superioridad frente al tratamiento estándar con BEP x 4 ciclos.

Ante estos hallazgos y el papel de la evolución de los marcadores tumorales con el tratamiento, el estudio GETUG 13 (41) administró un primer ciclo de BEP a 263 TGNS de mal pronóstico. Aquellos con descenso desfavorable de marcadores durante la tercera semana del ciclo respecto a valores basales (203 pacientes), fueron randomizados a continuar con BEP hasta un total de cuatro ciclos (unfavBEP) o un esquema de dosis densas con TBEP y oxaliplatino dos ciclos seguido de otros dos ciclos de cisplatino, ifosfamida y bleomicina (unfa-

vDD). Con dosis densas hubo mayor toxicidad hematológica (pero 17% fiebres neutropénicas con ambos tratamientos), mucositis, toxicidad gastrointestinal, fatiga y neuropatía grado 3-4. No hubo diferencias en muertes tóxicas (1 paciente en cada rama). La tasa de respuestas completas con o sin cirugía fue del 45% para pacientes de evolución favorable, sin diferencias entre las ramas de unfavBEP y unfavDD (30% y 40% respectivamente, $p = 0,12$). El uso de QAD de rescate fue menor en pacientes de dosis densas frente a BEP convencional (6% vs. 16%; $p = 0,015$). La supervivencia libre de progresión y global a tres años fue superior en los pacientes con evolución de marcadores favorable (70% y 84%; $p = 0,01$ y $p = 0,024$) respecto a no favorable, confirmando prospectivamente el valor pronóstico del descenso de marcadores tumorales en pacientes de mal pronóstico. Por otro lado, entre los pacientes aleatorizados, el tratamiento con dosis densas mejoró la supervivencia libre de progresión (59% vs. 48%, $p = 0,05$, HR 0,66) sin impacto estadístico en supervivencia global (73% vs. 65%, $p = 0,34$) respecto a tratamiento convencional. 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 fundamental la determinación periódica de marcadores tumorales durante el tratamiento y valoración radiológica tras finalizar el mismo. Si los marcadores tumorales continúan persistentemente elevados a pesar de la quimioterapia, se ha de considerar comenzar una segunda línea de tratamiento. Se define como respuesta completa la desaparición de las lesiones metastásicas o mínima enfermedad residual (< 1cm) con marcadores tumorales dentro de los límites de la normalidad. En estos pacientes, se opta por seguimiento, con una supervivencia específica de casi el 100% (42,43).

En caso de persistencia de enfermedad residual > 1 cm con negativización de marcadores tumorales, debe resecarse para confirmar la histología (necrosis o fibrosis en 40-50% de los casos, teratoma en 35-40%, tumor viable germinal en el 10% o neoplasia no germinal en menos del 1%) y decidir actitud. La resección incompleta de la enfermedad residual, presencia de enfermedad viable

> 10%, o grupo pronóstico intermedio o malo, son factores independientes de progresión y supervivencia (44), por lo que se recomienda quimioterapia complementaria tras la cirugía, aunque no se ha demostrado impacto en supervivencia en comparación con seguimiento y tratamiento a la recidiva (45). En el caso de enfermedad residual en múltiples territorios el manejo es más complejo, dado que puede haber discordancia entre los hallazgos patológicos de cada región (fundamentalmente tórax y retroperitoneo) (46). Si el diagnóstico patológico de la linfadenectomía retroperitoneal es teratoma o tumor viable, se recomienda cirugía del resto de lesiones, pero en el caso de necrosis, es controvertido en algunos casos.

SEGUIMIENTO Y TOXICIDAD A LARGO PLAZO

El objetivo del seguimiento es el diagnóstico y tratamiento precoz de la recidiva de la enfermedad, así como control del testículo contralateral y de los posibles efectos secundarios a largo plazo de los tratamientos administrados. No existe un claro consenso sobre el protocolo óptimo de seguimiento de estos pacientes, generalmente durante cinco años tras el diagnóstico (dada la baja incidencia de recidivas tardías). (Tabla V).

Ante la esperanza de vida tan larga de estos pacientes con tumores altamente curables y diagnosticados a edades muy jóvenes, la evaluación de complicaciones a largo plazo de los tratamientos recibidos ha ido cobrando importancia. Se ha observado 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 (47) respecto a pacientes tratados con cirugía solo, con un periodo de latencia de unos 10 años. También en relación con radioterapia (48) 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, sobretudo mieloide aguda y linfoblástica, diagnosticadas durante los primeros 10 años tras el tratamiento (49). La exposición a radiación durante el seguimiento con TC también puede contribuir a un aumento de tumores sólidos (50). Como alternativas se ha explorado el papel de la RM abdominopélvica, que no es asumible en todos los centros (pendiente de resultados del estudio TRISST en comparación con TC, NCT00589537), y el papel de la TC de baja intensidad de dosis, con imágenes comparables a TC convencional y una reducción de hasta el 67% de dosis de radiación (51).

Tanto la quimioterapia como la radioterapia están asociadas a mayor prevalencia de síndrome metabólico (52) y enfermedad cardiovascular, a edades más precoces que

TABLA V

CALENDARIO DE SEGUIMIENTO Y REVISIONES TGNS PROPUESTO POR EL GRUPO GERMINAL

Estadio	Tratamiento	Pruebas complementarias	Periodicidad (meses)		
			1 ^{er} año	2 ^o año	3 ^{er} -5 ^o año
I	Seguimiento	Exploración física y MT	2	3	6
		Rx tórax	4	6	6
		TC abdominopélvico	4	6	12
I	BEP adyuvante	Exploración física y MT	3	3	6
		Rx tórax	6	12	12
		TC abdominopélvico	6	12	12
II-III	BEP +/- cirugía de enfermedad residual	Exploración física y MT	3	3	6
		Rx tórax	6	6	12
		TC abdominopélvico	6	6	12

la población general, duplicando el riesgo de infarto de miocardio respecto controles sanos (53). Se ha observado descenso de los niveles de testosterona tanto tras quimioterapia como radioterapia, que está asociado de manera significativa con mayor riesgo de aparición del síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y osteoporosis. Por otro lado, también se puede ver comprometida la fertilidad como consecuencia directa de la quimioterapia (azoospermia, hipogonadismo) o alteraciones de la eyaculación (eyaculación retrógrada tras linfadenectomía retroperitoneal) (43).

CORRESPONDENCIA:

Laura Rodríguez Lajusticia
Servicio de Oncología Médica
Hospital de Fuenlabrada
C/ Camino del Molino, 3
28942 Fuenlabrada, Madrid
e-mail: laura.rodriguez@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2010;28:3388-404.
- Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma: Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol* 1992;10:1762-8.
- Ibers P, Siener R, Kliesch S, et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1505-12.
- Alexandre J, Fizazi K, Mahe C, et al. Stage I non-seminomatous germ cell tumors of the testis: identification of a subgroup of patients with a very low risk of relapse. *Eur J Cancer* 2001;37:576-82.
- Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol* 2015;33:51-7.
- Sturgeon JF, Moore MJ, Kakiashvili DM, 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.
- Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow up in a population based cohort. *J Clin Oncol* 2014;32:3817-23.
- Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council Report. *J Clin Oncol* 1996;14:1106-13.
- Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, 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.
- Tandstad T, Stahl O, Hakansson U, 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.
- Behnia M, Foster R, Einhorn LH, et al. Adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin in pathological stage II non-seminomatous testicular cancer. The Indiana University experience. *Eur J Cancer* 2000;36:472-5.
- Albers P, Siener R, Krege S, 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: AOU trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:2966-72.
- Nichols CR, Roth B, Alber P, et al. Active surveillance is the preferred approach to clinical stage I testicular cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3490-3.
- International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15:594-603.
- Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 2987;316:1435-40.
- Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, et al. Immediate adjuvant chemotherapy vs. observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med* 1987;317:1433-8.
- Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5597-602.
- Loehrer PJ, Johnson D, Elson P, et al. Importance of bleomycin in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 1995;13:470-6.
- Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disse-

- minated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group Protocol. *J Clin Oncol* 1989;7:387-91.
20. Saxman SB, Finch D, Gonin R, et al. Long term follow up of a phase III study of three vs. four cycles of bleomycin, etoposide and cisplatin in favorable prognosis germ cell tumors: the Indiana University Experience. *J Clin Oncol* 1998;16:702-6.
 21. De Wit R, Roberts T, Wilkinson PM, et al. Equivalence of three or four cycles or bleomycin, etoposide and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5- day schedule 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.
 22. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol* 2007;18:917-24.
 23. Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG, et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin vs. etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multiinstitutional study. *J Clin Oncol* 1993;11:598-606.
 24. Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide and carboplatin in good prognosis metastatic non-seminomatous germ cell cancer: a multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol* 1997;15:1844-52.
 25. De Wit R, Skoneczna I, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel bleomycin etoposide and cisplatin (BEP) to standard BEP in intermediate prognosis germ cell cancer: intergroup study EORTC 30983. *J Clin Oncol* 2012;30:792-9.
 26. Feldman DR, Hu J, Dorff TB, et al. Paclitaxel, ifosfamide and cisplatin efficacy for first line treatment of patients with intermediate or poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2016;34:2478-83.
 27. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. 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.
 28. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. *Cancer* 2003;97:1869-75.
 29. De Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, et al. Four cycles of BEP vs. four cycles of VIP in patients with intermediate prognosis metastatic testicular non-seminoma: a prospective study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer* 1998;78:828-32.
 30. Nichols CR, Tricot G, Williams SD, et al. Dose intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer: a phase I/II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1989;7:932-9.
 31. Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT, et al. Single vs. sequential high dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;35:2778-84.
 32. Motzer RJ, Mazumdar M, Gulati SC, et al. Phase II trial of high dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in first line therapy for patients with poor risk germ cell tumours. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1828-35.
 33. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, 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.
 34. Daugaard G, Skoneczna I, Aass N, 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, GTCSSG and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol* 2011;22:1054-61.
 35. Nichols CR, Williams SD, Loehrer PJ, et al. Randomized study of cisplatin dose intensity in poor risk germ cell tumors. A Southeastern Cancer Study Group and Southwest Oncology Group protocol. *J Clin Oncol* 1991;9:1163-72.
 36. Kaye SB, Mead GM, Fossa S, et al. Intensive induction-sequential chemotherapy with BOP/VIP-B compared with treatment with BEP/EP for poor-prognosis metastatic 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.
 37. Germà-Lluch JR, García del Muro X, Tabernero JM, et al. BOMP/EPI intensive alternating chemotherapy for IGCCC poor prognosis germ cell tumors: the Spanish Germ Cell Cancer Group experience (GG). *Ann Oncol* 1999;10:289-93.
 38. Culine S, Kramar A, Theodore C, et al. Randomized trial comparing bleomycin/etoposide/cisplatin with alternating cisplatin/cyclophosphamide/doxorubicin and vinblastine/bleomycin regimens of chemotherapy for patients with intermediate and poor risk metastatic nonseminomatous germ cell tumors: Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers Trial T93MP. *J Clin Oncol* 2008;26:421-7.
 39. Fossa SD, Paluchowska B, Horwich A, 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.
 40. Huddart RA, Gabe R, Cafferty FH, et al. A randomised phase 2 trial of intensive induction chemotherapy (CBOP/BEP) and standard BEP in poor prognosis germ cell tumors (MRC TE23, CRUK 05/014, ISRCTN 53643604). *Eur Urol* 2015;67:534-43.
 41. Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, et al. Personalised chemotherapy based on tumor marker decline in poor prognosis germ cell tumors: results of the GETUG 13 phase III trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1442-50.
 42. Kollmannsberger C, Daneshmand S, So A, 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.
 43. Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SD, et al. 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(4):531-6.
 44. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, 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.
 45. Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A, 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.
 46. Hartmann JT, Candelaria M, Kuczyk MA, et al. 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.
 47. Fung C, Fossa SD, Milano MT, et al. Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population based study. *J Clin Oncol* 2013;31:3807-14.
 48. Travis LD, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40576 testicular cancer patients: focus on long term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1354-65.
 49. Haugnes HS, Bosl GJ, Boer H, 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.

50. Pandharipande PV, Eisenberg JD, Lee RJ, et al. Patients with testicular cancer undergoing CT surveillance demonstrate a pitfall of radiation-induced cancer risk estimates: the timing paradox. *Radiology* 2013;266:896-904.
51. Kevin P, Murphy KP, Crush L, 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.
52. Willemsse PM, Burggraaf J, Hamdy NA, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and cardiovascular disease risk in chemotherapy treated testicular germ cell tumor survivors. *Br J Cancer* 2013;109:60-7.
53. Van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:467-75.

Tratamiento de los tumores germinales testiculares no seminomatosos en recaída o refractario

R. GIRONÉS

Hospital Lluís Alcanyis. Xàtiva, Valencia

RESUMEN

Un 25% de pacientes con tumores testiculares metastásicos son refractarios o progresan a la primera línea de quimioterapia basada en platino. Se trata de un grupo de pacientes heterogéneos, con una supervivencia a 2 años que varía del 6 al 75% según los criterios pronósticos del Grupo Internacional de Estudio de Factores Pronósticos (IPFSG). Una proporción significativa de pacientes pueden ser curados con estrategias de rescate. Las estrategias incluyen quimioterapia a dosis convencionales (QSC), quimioterapia a altas dosis (QAD) con trasplante autólogo de *stem cells* (QAD-TASC) y cirugía de rescate. En la medida de lo posible, se recomienda que estos pacientes sean remitidos a centros de referencia. La mejor opción terapéutica continúa siendo una controversia. Recientemente se ha iniciado un ensayo fase III aleatorizado TIGER que compara QDC con QAD en primera línea de recidiva. Con el fin de mejorar los resultados, todos los pacientes deberían ser tratados en el ensayo. En su defecto, se pueden emplear criterios clínicos para orientar la mejor opción terapéutica.

PALABRAS CLAVE: Tumores testiculares. Tratamiento de rescate. Quimioterapia convencional. Altas dosis. Cirugía de rescate. Refractarios.

INTRODUCCIÓN

Los tumores testiculares se caracterizan por el elevado potencial de curación (1). Desde la incorporación de las combinaciones de cisplatino al arsenal terapéutico, la mayoría de pacientes con tumores germinales tienen opciones de curación (1). Actualmente, los mayores avances se han centrado en evitar el sobretatamiento, ofrecer un seguimiento adecuado y manejar óptimamente las secuelas de quimioterapia, cirugía y/o radioterapia a largo plazo (1). A pesar de ello, un

ABSTRACT

Up to one-quarter of patients with metastatic testicular germ cell tumors either are refractory to first-line chemotherapy or have disease relapse after first-line therapy. These patients comprise a heterogeneous group of patients with varied outcomes, and a 2 year survival rate that ranges from 6 to 75% according to the International Prognostic Factor Study Group (IPFSG) risk classification. A significant proportion can still be cured with salvage approaches. Curative salvage strategies include conventional-dose chemotherapy (CDCT), high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation (HDCT/ASCT) and salvage surgery. When possible, it is recommended to refer these patients to experienced high-volume centers. The best option for these patients is still a controversy. The recently initiate phase III trial TIGER compares HDCT to CDCT in first salvage treatment. To improve outcomes, all patients should be treated on a clinical trial, where possible. If not, selection of patients based on clinical criteria could be an option.

KEY WORDS: Testicular cancer. Salvage therapy. Chemotherapy. High doses. Salvage surgery. Refractory.

porcentaje de pacientes pueden presentar recidiva y fallecer a causa de la enfermedad. Este riesgo es especialmente elevado para aquellos pacientes metastásicos con criterios de mal pronóstico, aquellos que no obtienen respuesta completa radiológica y biológica a la primera línea, presentan recidivas tardías o son mayores de 50 años al diagnóstico (1). Los pacientes en recidiva o refractarios deben ser derivados a centros de referencia (2). Su abordaje es complejo y multidisciplinar, con el objetivo de conseguir supervivencia libre de enfermedad.

DEFINICIONES

Se define como recidiva, en enfermedad metastásica al diagnóstico, a la aparición de enfermedad tras una respuesta inicial al tratamiento, que puede incluir quimioterapia y/o cirugía de la enfermedad residual. También pueden recaer pacientes en estadios iniciales, tratados con cirugía o quimioterapia/radioterapia adyuvantes. En el primer supuesto, el tratamiento que van a recibir será en segunda línea (o primera de recidiva) y en el segundo supuesto, recibirán tratamiento de primera línea metastásico. Se define como recidiva tardía a aquella que ocurre transcurridos dos años del diagnóstico inicial y/o la finalización del tratamiento primario (3). Se definen como pacientes refractarios (4) aquellos que no alcanzan respuesta completa a primera línea de combinaciones con cisplatino (4). En esta definición también se suele incluir a los pacientes que progresan a quimioterapia convencional de rescate.

Los tumores germinales se consideran platino-refractarios si se ha alcanzado remisión o al menos estabilización de la enfermedad pero la progresión ocurre dentro de las 4 semanas de completar el tratamiento con quimioterapia. Se considera refractariedad absoluta a platino si existe progresión de enfermedad durante el tratamiento sistémico (5-7).

EPIDEMIOLOGÍA: FACTORES DE RIESGO PARA LA
RECIDIVA

Los pacientes con mayor riesgo de recidiva son aquellos con tumores metastásicos al diagnóstico, y especialmente los de mal pronóstico (7).

En torno a un 25% de pacientes con tumores germinales metastásicos no son curados con la primera línea de quimioterapia y requieren tratamiento para enfermedad refractaria o recidiva. La clasificación IGGCC puede aportar el riesgo de recidiva tras la primera línea, basándonos en características clínicas. En estadios iniciales existe riesgo de recidiva (8). Sin embargo, la tasa de incidencia de recidiva es muy baja (15-20%, predominantemente en el retroperitoneo y en los primeros 14 meses) y existe opción de curación a la recidiva, la estrategia de seguimiento suele ser la mejor opción, si los pacientes cumplimentan el seguimiento.

En estadio inicial seminoma, el tamaño tumoral (a partir de 4 cm o como variable continua) y la invasión de la rete testis son los factores predictivos más comúnmente utilizados (aunque no universalmente aceptados). Sin ambos factores son negativos, la tasa de recidiva está en torno al 5% (9,10). Los estudios del grupo germinal han validado estos factores y apoyan su utilidad para administrar tratamiento adaptado (9,10). La tasa de recidiva en el ensayo que comparaba RT vs. 1 ciclo de carboplatino fue del 5,3% (11). Las recidivas tras carboplatino

adyuvante pueden ser rescatadas empleando esquemas estándar basados en cisplatino.

En estadios iniciales no seminoma, la existencia de invasión linfovascular define un subgrupo de alto riesgo de recidiva (en torno al 50% en comparación con el 15% si no se halla presente) (12). La presencia predominante de carcinoma embrionario y la tasa de proliferación medida por el Ki-67 también incrementan el riesgo de recidiva (7).

La supervivencia específica en estadio I no seminoma está en torno al 100%, independientemente de la alternativa terapéutica empleada. En pacientes que reciben BEP adyuvante, el riesgo de recidiva se reduce a un 3-5% (7). Los pacientes que reciben linfadenectomía profiláctica, el riesgo de recidiva se reduce a un 4-5%, con recidiva retroperitoneal dependiente de la experiencia del centro (0,5-7,5%) (7). En los pacientes con infiltración linfovascular la supervivencia libre de recidiva a 8 años es del 58,3% con seguimiento y de casi el 100% con 2 BEP.

FACTORES PRONÓSTICOS A LA RECIDIVA

Establecer el pronóstico de los pacientes resistentes o a la recidiva es mucho más complejo que al diagnóstico inicial, debido a que se trata de una población mucho más heterogénea y a la ausencia hasta recientemente de criterios pronósticos clínicos estandarizados. Los esfuerzos iniciales por estratificar a los pacientes por grupos pronósticos a la recidiva no fueron aceptados globalmente debido al tamaño limitado de las cohortes y a que no existía una adecuada validación interna y externa (4,13). Recientemente, el grupo internacional de estudio de factores pronósticos (IPFSG) ha analizado los datos de 1984 pacientes con recidiva tras primera línea de cisplatino de 38 centros internacionales. El grupo ha definido factores pronósticos de la siguiente recidiva, que incluyen la histología inicial, localización del tumor primario, niveles de marcadores tumorales a la recidiva, respuesta previa a la primera línea de platino, el intervalo libre de progresión y la presencia de metástasis viscerales y/o óseas (Tabla I). El resultado es un modelo pronóstico que estratifica la supervivencia libre de progresión a 2 años, con intervalos del 75% (grupo de muy bajo riesgo) a 6% (grupo de muy alto riesgo). Este modelo no es útil solo como estimación pronóstica, si no que sirve de guía para la selección del tratamiento a la recidiva (14).

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN PRIMERA LÍNEA DE
RECIDIVA

La recidiva de un paciente tras primera línea de quimioterapia basada en platino supone un reto, dado que, con un adecuado manejo, estos pacientes aún mantienen opciones de curación. Se recomienda en estos casos

TABLA I
FACTORES PRONÓSTICOS PARA TUMORES GERMINALES REFRACTARIOS O EN RECIDIVA DEL GRUPO INTERNACIONAL DE ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS (LORCH ET AL.) (14)

<i>Factor</i>	<i>Score -1</i>	<i>Score 0</i>	<i>Score 1</i>	<i>Score 2</i>	<i>Score 3</i>
Localización del primario		Gonadal	Retroperitoneal		Mediastínico (no seminoma)
Respuesta a primera línea		RC/RPMN	RPMP/EE	PE	
Intervalo libre de progresión (meses)		> 3	< 3		
Niveles séricos BHCG (UI/l)		< 1000	> 1000		
Niveles séricos AFP (UI/l)		Normal	< 1000	> 1000	
Metástasis hepáticas, óseas o cerebrales		Ausentes	Presentes		
Histología	seminoma	No seminoma/ mixto			

<i>Categoría de riesgo</i>	<i>Score</i>	<i>SLP 2 años (%)</i>	<i>SG 3 años (%)</i>
Muy bajo riesgo	-1	75	77
Bajo riesgo	0	51	66
Riesgo intermedio	1	40	58
Alto riesgo	2	26	27
Muy alto riesgo	> 3	6	6

AFP: alfa feto proteína; RC: respuesta completa; BHCG: gonadotropina corionica humana beta; NS: no seminoma; PE: progresión de enfermedad; RPMN: respuesta parcial marcadores negativos; RPMP: respuesta parcial marcadores positivos; EE: enfermedad estable.

remitir, o como mínimo, contactar con un centro de referencia, experimentado en el abordaje de estos pacientes (2). Generalmente, es difícil que la curación provenga de una sola modalidad terapéutica, y estos casos se caracterizan por el manejo multidisciplinar. Las opciones de tratamiento contemplan la quimioterapia a dosis convencionales (QDC) y la quimioterapia a altas dosis con soporte autólogo (QADS), junto con la cirugía de la enfermedad residual.

TRATAMIENTO INICIAL DE RESCATE CON QUIMIOTERAPIA A DOSIS CONVENCIONALES

El tratamiento de rescate a la recidiva con dosis estándar de quimioterapia básicamente consiste en combinaciones de ifosfamida y cisplatino, con una tercera droga (1), tipo etopósido (VIP: vinblastina, ifosfamida, cisplatino), vinblastina (VeIP); o paclitaxel (TIP). TIP es el régimen más usado (1), pero no existe una comparación directa entre TIP; VIP, VeIP o el esquema más reciente, GIP con gemcitabina.

Tal y como se observa en la tabla II (15-26) la evidencia científica de la quimioterapia convencional en recidiva es escasa; procede en la mayoría de los casos de revisiones retrospectivas o de ensayos fase II con escaso número de pacientes y con diferentes criterios de inclusión. En algunos estudios se trata de pacientes muy pretreatados o refractarios mientras en otros se seleccionan aquellas poblaciones de mejor pronóstico. En general, de la evidencia generada a principio de los 90, se deduce que los pacientes con recidiva son capaces de volver a responder a combinaciones de cisplatino. Se ensalza el papel de la ifosfamida y se incorpora una nueva droga, el paclitaxel. Se deduce de estos estudios que la posibilidad de respuesta está relacionada con factores pronósticos favorables. El principal es la sensibilidad a platino y la respuesta previa, junto con la localización gonadal. En la mayoría de ensayos se repite la circunstancia en la que los pacientes con tumores extragonadales no consiguen alcanzar supervivencias prolongadas. ¿Debería por tanto emplearse este criterio como selección en segunda línea de quimioterapia convencional? Es decir, reservarla a pacientes sensibles a platino, con respuesta previa y localización gonadal. Esta disyuntiva está por dilucidar.

TABLA II
TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL A LA RECIDIVA

<i>Autor</i>	<i>Fase (años)</i>	<i>Pacientes</i>	<i>n</i>	<i>Esquema</i>	<i>RC (QT+CIR)</i>	<i>Respuestas duraderas</i>	<i>Comentario</i>
Ribrag et al. (15)	II (1985-1988)	Refractarios o recidivas muy pretratados	30	VIhP	8 (30%)	SLP 1a: 10%	Altas dosis de cisplatino más tóxicas, no aportan más largos supervivientes
Motzer et al. (16)	II (1987-1989)	Recidivas o resistentes: Líneas previas: 10% 83% o más: 7%	40	VIP	7+3 (25%)	SLP 1 a: 15%	
Hastrick et al. (17)	Retrospectivo (1991)	Recidiva y refractarios	30	VIP*	4+6 (30%)	SLP 2 a: 7%	Mejor respuesta en respondedores previos a cisplatino (sensibles)
Pizzocaro et al. (18)	II (1985-1989)	Fracaso a PVB o PEB	36	PEI o PVI	20 (56%)	SLP 2 a: 46%	Ninguna respuesta en resistentes a platino o extragonadales. Mayor respuesta para PEI
Frahat et al. (19)	Retrospectivo (1989-1993)	Recidivas o refractarios: 45% RC previa 22% RPMN 33% Respuesta incompleta	54	VIP/ VeIP	17-7 (44%)	SLP 2 a: 30%	1/3 de los supervivientes recibieron consolidación con altas dosis
McCaffrey et al. (20)	Retrospectivo	Resistentes a una línea de cisplatino previa	56	VIP/ VeIP	17+3 (36%)	SLP 2 a: 23%	Respuesta dependiente de la respuesta al tratamiento previo y localización gonadal
Loehrer et al. (21)	II (1984-1989)	Recidiva tras EP +- B Excluyen pacientes que progresan < 3 semanas tras combinación de cisplatino	135	VeIP	42 + 25 (50%)	SLP 3 a: 30%	RC relacionada con la respuesta a la primera línea. Extragonadales no alcanzan SLP
Motzer et al. (22)	I/II (2000)	Todos buen pronóstico: Respuesta completa previa a cisplatino Localización gonadal	30	TIP	23 (77)	SLP 2 a: 73% SG 2 a: 83%	Selección de pacientes de buen pronóstico
Kondagunta et al. (23)	II	Buen pronóstico: Respuesta completa previa a cisplatino Localización gonadal	46	TIP	32 (70%)	SLP a 2: 65%	Pacientes de buen pronóstico. 74% BEP previo
Mead et al. (24)	II	26 criterios de buen pronóstico: mayor respuesta 100% tras BEP previo	43	TIP	8 (19%)	SLP 1 a: 36%	Descenso de la dosis de paclitaxel parece comprometer la eficacia
Mardiak et al. (25)	II		17	TIP	7 (41%)	SLP 2 a: 47%	Posible correlación dosis-respuesta de paclitaxel
Fizazi et al. (26)	II (2004-2009)	Pacientes de buen pronóstico 78% BEP previo	37	GIP	20 (54%)	SG 2 a: 73% SLP: 51%	Evita la neurotoxicidad de paclitaxel

VIP/VEIP

4 ciclos de VIP o VeIP (vinblastina, etopósido, ifosfamida, cisplatino) han sido testados en ensayos fase II en pacientes muy pretratados en los años 80. Diferentes esquemas han sido desarrollados en Norte América y en Europa (1). El esquema de 5 días VIP/VeIP se estableció en la mitad de los años 90 como la opción preferida en las recidivas, como el régimen de rescate preferido. Las series demostraron respuestas completas del 30-50% y duraderas del 23-30% (1). El esquema VIP se ha intentado incorporar a la primera línea, comparándolo con BEP. Tras comprobar que 4 ciclos de VIP son más tóxicos y no superiores a BEP (27) la EORTC (28) cerró precozmente el ensayo que comparaba BEP vs. VIP, considerando este estudio sin poder para demostrar diferencias. BEP se considera el tratamiento estándar en tumores de mal pronóstico e intermedio, aunque VIP puede ser una opción si está contraindicada la bleomicina en primera línea (1,28).

Loherer y cols. investigaron el papel de VeIP (vinblastina, ifosfamida y cisplatino) en 135 pacientes con enfermedad diseminada en progresión tras combinaciones basadas en cisplatino-etopósido (21). Sesenta y siete (49,6%) alcanzaron estado libre de enfermedad tras quimioterapia ± cirugía de enfermedad residual. Cuarenta y dos (32%) estaban vivos y 32 (23,7%) continuaban libres de enfermedad. El principal factor de respuesta fue el primario gonadal, dado que ninguno de los 32 pacientes con enfermedad primaria extragonadal alcanzó respuesta, frente a los 30 de 100 pacientes con primarios gonadales que sí la alcanzaron. Por tanto, VeIP puede ser una opción razonable si el primario es gonadal (21).

En el MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) 56 pacientes con enfermedad avanzada resistentes a un régimen previo a cisplatino fueron tratados con VIP o VeIP. Veinte (36%) de 56 alcanzaron respuesta completa y 13 (23%) estaban libres de enfermedad tras un seguimiento de 52 meses (20).

Tanto VIP como VeIP son opciones de tratamiento eficaces, bien toleradas en primera línea de rescate. Especial atención debe centrarse en las toxicidades neuromusculares y hematológicas.

TIP

Diferentes ensayos fase I/II han testado la incorporación de paclitaxel a ifosfamida y cisplatino en pacientes con recidiva y resistentes. La característica de estos ensayos es que se seleccionaron pacientes con factores de mejor pronóstico (1); primarios gonadales, tratamiento tras primera línea, respuesta completa o parcial con marcadores negativos a primera línea (1). El esquema más empleado administra 240 mg/m² de paclitaxel en 24 horas, aunque 175 mg/m² en 3 horas puede ser una alternativa. De forma estándar, deben suministrarse factores

estimulantes de colonias (1). Actualmente es el esquema más empleado en segunda línea.

GIP: GEMCITABINA, IFOSFAMIDA, PLATINO

Fase II del Gustave Roussy (GETUG trial) con 37 pacientes a la recidiva tras primera línea y factores pronósticos favorables. Actividad del 78% y SLP (Supervivencia Libre de Progresión) del 51% (1). Toxicidad hematológica alta. Régimen no claramente establecido. Podría considerarse una opción en pacientes con neurotoxicidad persistente.

ALTAS DOSIS COMO TRATAMIENTO DE RESCATE EN SEGUNDA LÍNEA (PRIMERA LÍNEA DE RECIDIVA)

Los tumores germinales han sido seleccionados como una de las histologías más atractivas para testar las altas dosis debido a varios criterios; la edad joven de los pacientes, la escasez de comorbilidades, la quimiosensibilidad de las neoplasias germinales, la relación dosis-respuesta de la quimioterapia tipo carboplatino, etopósido y ciclofosfamida y el hecho de que la principal toxicidad de estos fármacos es la mielosupresión, que puede ser revertida con el soporte de células autólogo (29).

La QAD ha demostrado curar a una proporción significativa de pacientes que recidivan tras quimioterapia convencional; debe ser considerada como una opción razonable para pacientes que aún están en condiciones de recibir este tratamiento. El principal factor de su éxito reside en la selección de los pacientes y el momento (*timing*). Se pueden obtener respuestas duraderas en torno al 30%-63%.

Los estudios iniciales (Indiana y ECOG) (29) establecieron el empleo de 2 ciclos de AD con CE (carboplatino-etopósido) como el esquema control para los ensayos de intensificación y demostraron el potencial de esta estrategia para curar a pacientes previamente tratados (29).

Tras los estudios iniciales, los esfuerzos se han centrado en incrementar la eficacia y reducir la toxicidad (13,30-33) (Tabla III). Con el empleo de los factores estimulantes de colonias, se ha dejado de emplear la médula ósea como la fuente para el trasplante y actualmente se emplea stem cells de sangre periférica (29). Gracias a que los factores estimulantes de colonias reducen la duración de la neutropenia, la mejora en el tratamiento antibiótico y en el tratamiento de soporte han reducido la mortalidad de esta estrategia del 21% al 3% (29). También se ha reducido su toxicidad al emplear en líneas más precoces esta estrategia (actualmente en segunda o tercera línea frente a cuartas, quintas).

Las estrategias para incrementar la eficacia han variado, desde incrementar las dosis de CE, añadir un tercer

TABLA III

ENSAYOS PROSPECTIVOS Y SERIES RETROSPECTIVAS QUE EMPLEAN ALTAS DOSIS EN PRIMERA LÍNEA

<i>Estudio</i>	<i>Hipótesis</i>	<i>Esquema</i>	<i>n</i>	<i>Slp</i>	<i>Sg</i>	<i>Muertes tóxicas</i>	<i>Conclusiones</i>	<i>Tipo de estudio</i>
Pico et al. (30)	AD superior a QC como rescate inicial	VIP/VeIP x 3 + AD CECy x 1 VIP/VeIP X 4	135 128	42% 35% p: 0,16	53% 53% p: 1.0	7% 3% NR	Un ciclo de altas dosis no ofrece beneficio	Fase III Tras RC o RP a primera línea de cisplatino Todos los grupos de riesgo de la clasificación de Indiana (41% avanzados)
Lorch et al. (31)	1 ciclo AD con 3 fármacos es superior a 3 ciclos de AD con 2 fármacos	A: VIP x 1 + AD CE x 3 B: VIP x 3 + AD CEC x 1	108 103	47% 45% p: 0,44	48% 46% p: 0,19	4% 16%	Un ciclo único con 3 fármacos es más tóxico pero no más eficaz que un régimen menos intensivo secuencial de triple trasplante	Aleatorizado prospectivo multicéntrico. Cierre precoz por toxicidad en el brazo B
Lorch et al. (32)	AD es superior a QC como rescate inicial	AD (múltiple) QC (múltiple)	821 773	50% 28% p < 0,001	53% 41% p < 0,001	NR NR	AD en primera recidiva mejora SLP y SG. Secuencial mayor de ciclo único. AD beneficia a todos los grupos de riesgo excepto los de buen pronóstico	Retrospectivo
Einhorn et al. (13)	AD de rescate secuencial puede revertir la resistencia a cisplatino	AD CE x 2	184	63%	NR	2%	AD puede curar pacientes en recidiva	Revisión retrospectiva. Todos los grupos de riesgo. 78% platino-sensibles Criterios de mal pronóstico: IGCCCG mal pronóstico al diagnóstico, AD > 3ª línea, enfermedad platino-refractaria
Feldman et al. (33)	AD secuencial de rescate puede revertir la resistencia a cisplatino y puede curar pacientes con mala respuesta a QC	TI x 2 + AD CE x 3	107	47%	52%	2%	AD TI-CE cura un 50% de pacientes de mal pronóstico para QC	Fase II. Pacientes de mal pronóstico Criterios de mal pronóstico: extragonadales, AD > 3ª línea, > 3 localizaciones metastásicas, IGCCCG intermedio/ mal pronóstico al diagnóstico

agente, emplear nuevos agentes en la movilización, emplear precozmente las altas dosis, mejorar la selección de los pacientes o aumentar el número de ciclos (29).

El tratamiento estándar o más utilizado es carboplatino-etopósido y suele emplearse la movilización de stem cells para el ATSP. La adición de un tercer agente, suele añadir toxicidad sin incrementar el beneficio. Adicionalmente, el empleo de regímenes secuenciales (2 o 3 ciclos) de altas dosis parece más eficaz y seguro que un solo ciclo de altas dosis. Continúa sin estar claro el número de ciclos a administrar. El esquema óptimo de rescate (QTAD o QT convencional) continúa siendo un tema de debate.

Los primeros datos que sugirieron beneficio para AD en primera línea proceden de la revisión retrospectiva de la serie de Indiana (33). Noventa y cuatro pacientes de los 135 tratados en primera línea (70%) continuaban libres de enfermedad en comparación con los 22 de 49 (30%) tratados en tercera línea o posteriores ($p: 0,03$). Lorch y cols. revisaron los datos de 1.594 pacientes que tras progresión a 3 ciclos de quimioterapia basada en platino fueron tratados con quimioterapia convencional o con altas dosis (34). Los pacientes se estratificaron en categorías de riesgo (muy bajo ($n = 76$), bajo ($n = 257$), intermedio ($n = 646$), alto ($n = 351$) and muy alto riesgo ($n = 105$). En global, 773 pacientes recibieron QDC y 821 QAD. La Hazard Ratio para PFS fue de 0,44 (95% IC 0,39 a 0,51) estratificada por categorías pronósticas y la Hazard Ratio para SG (Supervivencia Global) fue 0,65 (95% IC 0,56 to 0,75), favoreciendo las altas dosis excepto en el grupo de muy bajo riesgo (34). Estos datos sugerían que las altas dosis eran capaces de reducir en un 66% la tasa de progresión ($HR = 0,44$, 95%IC: 0,39-0,51), y en un 35% el riesgo de muerte ($HR = 0,65$, 95%IC: 0,56-0,75), con una supervivencia global a 2 años del 53% QAD vs. 40,8% con QDC (34).

Desafortunadamente, el único estudio prospectivo que comparaba ambas estrategias no fue capaz de demostrar diferencias en SG a 3 años. Este estudio aleatorizado fase III comparaba 4 ciclos de quimioterapia convencional (VIP/VeIP) con 3 ciclos del mismo régimen junto con un ciclo de altas dosis (CarboPEC). No se pudieron demostrar diferencias en la tasa de respuesta completa (31% vs. 27%), en la supervivencia libre de progresión a 3 años (35% vs. 42%) o en la supervivencia global a 3 años (56%). Así pues, la adición de un ciclo de quimioterapia a altas dosis a este esquema no ofrece beneficio (30).

Actualmente está en marcha un ensayo fase III internacional aleatorizado que compara QAD con QC en primera recidiva (TIGER) (35). El ensayo TIGER (EORTC-1407-GUCG), planifica reclutar 390 pacientes para detectar una diferencia del 13% en SLP a 2 años como objetivo primario. En una aleatorización 1:1, los pacientes recibirán 4 ciclos de TIP o TI-CE (carboplatino-etopósido) con 2 ciclos de paclitaxel-ifosfamida y 3x HD-CE (35).

Recientemente el grupo germinal ha revisado las indicaciones y evidencia del tratamiento con QAD en pacientes con tumores germinales (2). El grupo de expertos considera que, actualmente la mejor opción para los pacientes que recidivan a primera línea sería la participación en el ensayo, sobre todo en pacientes de riesgo, intermedio, alto o muy alto. Si no cabe esta posibilidad, la elección del tratamiento debería basarse en las características del paciente y la experiencia. Actualmente, la QAD debe ser considerada una opción potencialmente curativa en pacientes que fracasan a dosis convencionales de quimioterapia basada en cisplatino. A pesar de que no existe un nivel de evidencia I para recomendar el tratamiento a la recidiva, algunos autores proponen un algoritmo basado en los datos de la literatura (Fig.1).

PAPEL DE LA CIRUGÍA A LA RECIDIVA

Tanto tras la primera línea como tras la quimioterapia de rescate, la resección de toda lesión residual superior a 1 cm en no seminoma es mandatoria, con el objetivo de incrementar el beneficio terapéutico. Especialmente en las recidivas tardías, debe considerarse el papel de la cirugía radical desde el inicio. Generalmente, estos tumores en recidiva tardía tienden a ser quimiorresistentes (2). Incluso en recidivas resistentes, si la neoplasia puede ser totalmente resecada, se recomienda la denominada “cirugía a la desesperada”, incluso en el caso de marcadores elevados (2).

TRATAMIENTO TRAS PRIMERA LÍNEA DE RESCATE

A pesar de las extraordinarias tasas de curación, en torno a un 10-15% de pacientes desarrollarán resistencia a cisplatino y probablemente fallezcan de su neoplasia. Las recidivas tras el tratamiento de rescate, especialmente tras las estrategias de altas dosis y las recidivas tardías, más allá de los 2 años, tienen un pronóstico desfavorable. Suponen un reto clínico y precisan de un abordaje multimodal. Incluyen tratamiento sistémico y cirugía radical (1).

Monoterapia y combinaciones en platino-refractarios

La monoterapia y las líneas sucesivas de tratamiento presentan actividad modesta, con tasas de respuesta objetiva en torno al 10-30%. Las remisiones completas son escasas. Por tanto, la monoterapia no es el tratamiento de elección recomendado en pacientes refractarios o en recidivas sucesivas. Puede ofrecerse en pacientes seleccionados, con contraindicaciones o que han agotado el espectro de las combinaciones. Los agentes únicos testados incluyen paclitaxel, gemcitabina, oxaliplatino,

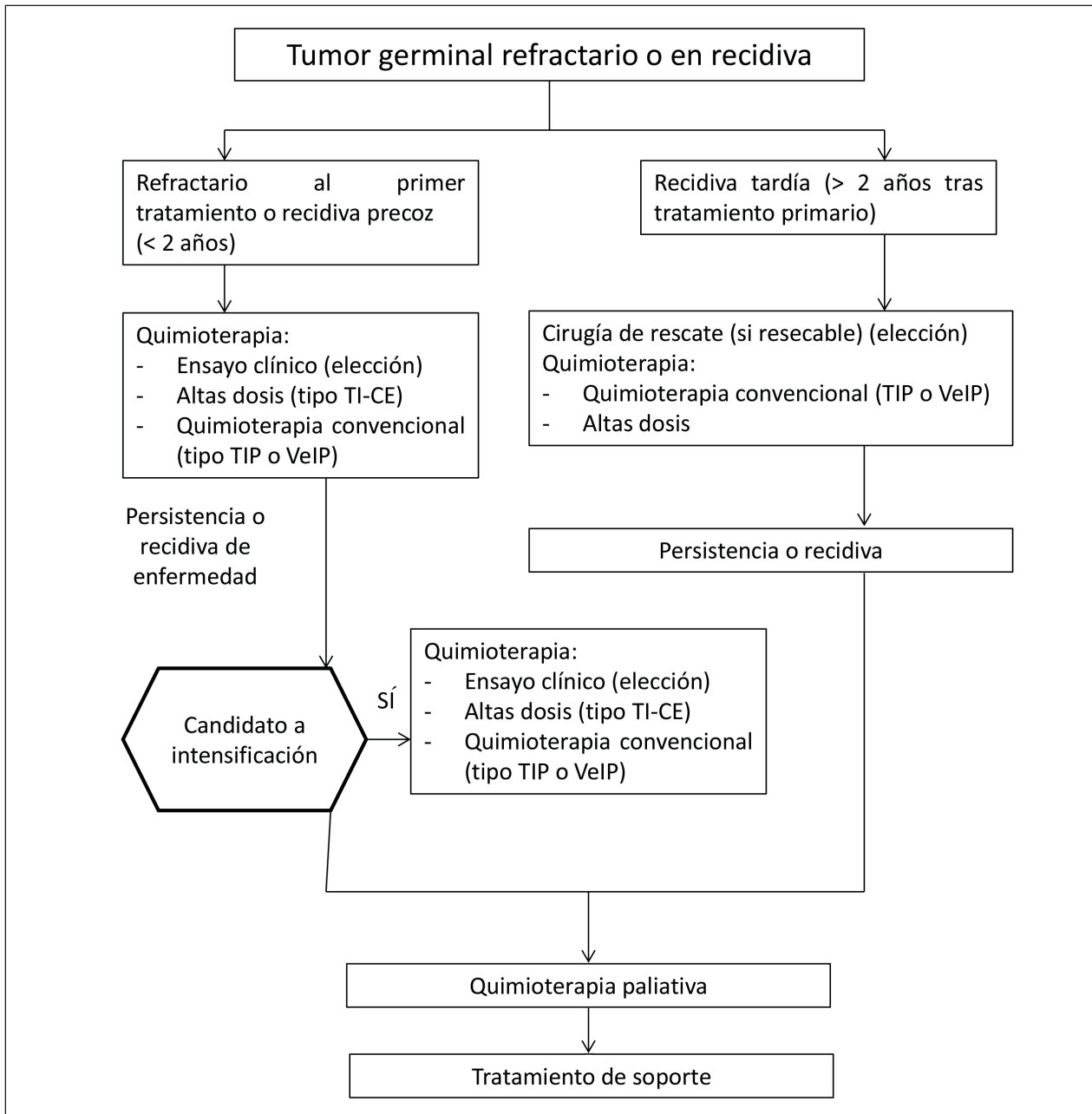


Fig. 1. Tumor germinal refractario o en recidiva

etopósido oral, ifosfamida y temozolamida. Actualmente, un nuevo taxano, cabazitaxel, está siendo testado en dos ensayos en fase II (NCT02478502 y NCT02115165).

Combinaciones activas en pacientes refractarios

A pesar de que los pacientes puedan haber recibido varias líneas de tratamiento previas, incluyendo altas dosis, la edad, generalmente jóvenes, y ausencia de comorbilidades permite el empleo de combinaciones

de quimioterapia en pacientes resistentes. De hecho, un régimen bien establecido en esta situación es la combinación de gemcitabina y cisplatino (GO) o con paclitaxel (GOP). El tratamiento combinado puede ofrecer eficacia prometedora, con respuestas en torno al 20-40% y medianas de supervivencia global de 6 a 8 meses en pacientes muy pretratados. Estas combinaciones han sido testadas en pacientes tras fracaso a quimioterapia con altas dosis. Otras combinaciones con buenos resultados combinan irinotecán y oxaliplatino con o sin paclitaxel sin embargo, estas combinaciones no han sido testadas

en pacientes que progresan tras altas dosis. Por tanto, el esquema de elección en pacientes refractarios o tras fracaso a altas dosis, se considera GOP (1,7).

Refractarios

Para pacientes que fracasan a quimioterapia con platino el tratamiento de elección es la triple combinación de gemcitabina, oxaliplatino y paclitaxel (GOP) seguido por la resección secundaria de todos los restos residuales (7). Los pacientes que fracasan a GOP tienen muy mal pronóstico y no suelen existir opciones terapéuticas estándar.

Hasta la actualidad, los tratamientos moleculares dirigidos no han jugado ningún papel en los tumores germinales. Actualmente está por dilucidar si las inhibiciones de la inmunidad, con tratamientos dirigidos al eje de muerte programada 1 y su ligando (*programmed death 1/programmed death ligand 1*) pueden aportar beneficio en esta población (2) actualmente en investigación.

SITUACIONES ESPECIALES: RECIDIVA CONTRALATERAL Y GROWING TERATOMA SYNDROME

RECIDIVA EN EL TESTÍCULO CONTRALATERAL

Se calcula que la tasa de recidiva contralateral está en torno al 3-4% (recidiva o segundo primario). Se postula la hipótesis si el carboplatino puede reducir la tasa de recidiva contralateral. Algunos autores recomiendan irradiar (16-20 Gy en fracciones de 2 Gy) con una tasa de fallo del 2% (7). La quimioterapia parece menos eficaz. En el caso de practicar orquiectomía, debe considerarse la sustitución hormonal.

SÍNDROME DEL TERATOMA EN CRECIMIENTO (GROWING TERATOMA SYNDROME)

El síndrome del teratoma en crecimiento o GTS fue descrito por Logothetis (36,37) como el crecimiento de masas residuales durante o después de la quimioterapia en pacientes con tumores no seminomatosos. En el contexto de normalización de marcadores tumorales. Se trata de una situación extremadamente resistente a la quimioterapia y radioterapia, atribuible a su baja fracción de crecimiento. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica. Con una supervivencia del 80% a 10 años si lo resecado es teratoma puro residual. En pacientes con masas no reseables, se han explorado tratamientos de inmunoterapia, como interferón, ácido transretinoico, anticuerpos como bevacizumab o recientemente un inhibidor de la proteína del retinoblastoma CDK4/6 inhibidor (PD0332991, Pfizer) en 3 pacientes, actualmente está en marcha un ensayo fase II (NCT01037790) (1).

Transformación maligna del teratoma

La transformación maligna del teratoma abraza una amplia variedad histológica, que procede de las células pluripotenciales del teratoma inmaduro. Implica transformación a sarcoma (rabdiomiosarcoma), tumores neuroectodérmicos primitivos, adenocarcinomas y leucemias (1,38). Se reconoce su origen germinal debido a la presencia de aberraciones citogenéticas características, como el isocromosoma 12. La principal estrategia terapéutica es la cirugía, debido a que se consideran tumores altamente quimiorresistentes (1).

CONCLUSIÓN

Los pacientes que recidivan o progresan tras primera línea suponen un grupo heterogéneo de pacientes. Se recomienda que se emplee la clasificación IPFSG para conocer el pronóstico y orientar la mejor estrategia terapéutica. Las opciones de tratamiento de rescate de estos pacientes están basadas en quimioterapia y cirugía de rescate. Se recomienda, en la medida de lo posible, que estos pacientes sean remitidos a centros con elevado volumen y experiencia previa en tratamiento a la recidiva. Los esquemas de quimioterapia convencional son especialmente eficaces en pacientes con factores de buen pronóstico (tumores gonadales, respuesta previa a primera línea). A pesar de ello, más de la mitad de estos pacientes progresarán a la quimioterapia convencional. La quimioterapia a altas dosis ha demostrado ser capaz de curar a un elevado porcentaje de pacientes, que recidivan tras quimioterapia convencional. Debe ser una opción a considerar en pacientes con buen estado general, suficiente para tolerar esta modalidad. Actualmente, la mejor opción para estos pacientes contempla la posibilidad de participar en el ensayo fase III TIGER. En ausencia de este ensayo, el tratamiento debe individualizarse según las características del paciente y la experiencia previa. No debe olvidarse la resección quirúrgica tras la quimioterapia de rescate.

CORRESPONDENCIA:

Regina Gironés
Hospital Lluís Alcanyis Xàtiva
Carretera Xàtiva-Silla, km. 2
46800 Xàtiva, Valencia
e-mail: girones_reg@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Carrigan B, Grimison P. Current chemotherapeutic approaches for recurrent or refractory germ cell tumors. *Urol Oncol* 2015;33(8):343-54.

2. González-Billalabeitia E, Sepúlveda JM, Maroto P, et al. Consensus recommendations from the Spanish Germ Cell Cancer Group on the use of high-dose chemotherapy in germ cell cancer. *European Urology Focus*, 2016. / DOI: 10.1016/j.euf.2016.07.002
3. Hosni A, Warde P, Jewett M, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Late Relapse in Stage I Testicular Seminoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016. DOI: 10.1016/j.clon.2016.06.001. [Epub ahead of print].
4. Motzer RJ, Geller NL, Tan CC, et al. Salvage chemotherapy for patients with germ cell tumors. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience (1979-1989). *Cancer* 1991;67(5):1305-10.
5. Bokemeyer C, Oechsle K, Honecker F, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol* 2008;19(3):448-53.
6. Beyer J, Kramar A, Mandanas R, et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2638-45.
7. Oing C, Seidel C, von Amsberg G, et al. Pharmacotherapeutic treatment of germ cell tumors: Standard of care and recent developments. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2016;17(4):545-60.
8. Aparicio J, Maroto P, García del Muro X, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma: a new nomogram derived from three consecutive, risk-adapted studies from the Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG). *Ann Oncol* 2014;25(11):2173-8.
9. Aparicio J, Germà JR, García del Muro X, et al. Risk adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8717-23.
10. Aparicio J, Maroto P, del Muro XG, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: the third Spanish Germ Cell Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2011;29(35):4677-81.
11. Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 2011;29(8):957-62.
12. Feldman DR. Update in germ cell tumours. *Curr Opin Oncol* 2015;27(3):177-84.
13. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007;357(4):340-8.
14. Lorch A, Beyer J, Kramar A, et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(33):4906-11.
15. Ribrag V, Droz JP, Bouleuc C, et al. Salvage chemotherapy of non-seminomatous germ cell tumors. Phase II trial of a combination of etoposide, ifosfamide and high-dose cisplatin. *Presse Med* 1990;19:1263-6.
16. Motzer RJ, Cooper K, Geller NL, et al. The role of ifosfamide plus cisplatin-based chemotherapy as salvage therapy for patients with refractory germ cell tumors. *Cancer* 1990;66:2476-81.
17. Harstrick A, Schmoll HJ, Wilke H, et al. Cisplatin, etoposide, and ifosfamide salvage therapy for refractory or relapsing germ cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1991;9:1549-55.
18. Pizzocaro G, Salvioni R, Piva L, et al. Modified cisplatin, etoposide (or vinblastine) and ifosfamide salvage therapy for ale germ-cell tumors. Long-term results *Ann Oncol* 1992;3:211-6.
19. Farhat F, Culine S, Theodore C, et al. Cisplatin and ifosfamide with either vinblastine or etoposide as salvage therapy for refractory or relapsing germ cell tumor patients: the Institut Gustave Roussy experience. *Cancer* 1996;77:1193-7.
20. McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. Ifosfamide and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: response and survival. *J Clin Oncol* 1997;15:2559-63.
21. Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500-4.
22. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2413-8.
23. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:6549-55.
24. Mead GM, Cullen MH, Huddart R, et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. *Br J Cancer* 2005;93:178-84.
25. Mardiak J, Salek T, Sycova-Mila Z, et al. Paclitaxel plus ifosfamide and cisplatin in second-line treatment of germ cell tumors: a phase II study. *Neoplasma* 2005;52:497-501.
26. Fizazi K, Gravis G, Flechon A, et al. Combining gemcitabine, cisplatin, and ifosfamide (GIP) is active in patients with relapsed metastatic germ-cell tumors (GCT): a prospective multicenter GETUG phase II trial. *Ann Oncol* 2014;25(5):987-91.
27. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. 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(4):1287-93.
28. De Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, 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. *British Journal of Cancer* 1998;78:828-32.
29. Feldman DR, Powles T. Salvage high-dose chemotherapy for germ cell tumors. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2015;33:355-62.
30. Pico JL, Rosti G, Kramar A, et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005;16(7):1152-9.
31. Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT, et al. Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapse dorrefractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:2778-84.
32. Lorch A, Kleinhans A, Kramar A, et al. Sequential vs. single high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2012;30:800-5.
33. Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. *J Clin Oncol* 2010;28:1706-13.
34. Lorch A, Bascoul-Mollevi C, Kramar A, et al. Conventional-Dose vs. high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. *J Clin Oncol* 2011;29:2178-84.
35. Feldman DR, Huddart R, Hall E, et al. Is high dose therapy superior to conventional dose therapy as initial treatment for relapsed germ cell tumors? The TIGER trial. *J Cancer* 2011;2:374-7.
36. Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, et al. The growing teratoma syndrome. *Cancer* 1982;50:1629-35.
37. Aparicio J, Gironés R, Pérez Fidalgo JA, et al. Potential complications of the growing teratoma syndrome in patients with advanced germ-cell tumors: description of three cases. *Rev Oncol* 2002;4(4):210-2.
38. Motzer RJ, Amsterdam A, Prieto V, et al. Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. *J Urol* 1998;159:133-8.