

Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento de los Tumores Germinales de Testículo y Extragonadales

Convocadas por la Academia Nacional de Medicina

Asociación Argentina de Oncología Clínica

Asociación Médica Argentina

Federación Argentina de Urología

Instituto de Oncología Ángel H. Roffo

Instituto Nacional del Cáncer (INC)

Sociedad Argentina de Cancerología

Sociedad Argentina de Patología

Sociedad Argentina de Radiología

Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica

Sociedad Argentina de Urología

Las entidades científicas involucradas en el estudio y tratamiento de esta patología han concretado la elaboración de un Documento denominado Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento de los Tumores Germinales de Testículo y Extragonadales, que tiene por objetivo unificar los criterios con que se recomienda a los especialistas abordar a partir del presente esta afección.

Convocadas por la Academia Nacional de Medicina, las entidades participantes avalan este Consenso Multidisciplinario, que aúna los criterios propuestos por todos los profesionales que se encuentran comprometidos en el Diagnóstico y Tratamiento de los Tumores Germinales de Testículo y Extragonadales.

Está previsto que las entidades participantes del Consenso realicen en forma periódica una revisión de lo acordado a fin de incorporar los permanentes avances que se producen en ese campo específico de la Medicina.

Asimismo, se comprometen a difundir y promover el uso del contenido de este documento en todas las áreas y entidades responsables del manejo de la Salud, Institutos Nacionales, PAMI, Provinciales, Municipales, Colegios Médicos, entidades de Medicina Prepaga, Obras Sociales, Mutuales, Superintendencia de Seguros de Salud de la Nación, Hospitales de Comunidad, Hospitales Universitarios, demás entidades relacionadas y su aplicación por todos los especialistas del país.

2019



TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO

CAPÍTULO	TEMA	PÁGINA
	Índice	
01	INTRODUCCIÓN –PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD	3
02	DIAGNÓSTICO	4
	Diagrama	5
03	ESTADIFICACIÓN	6
	Diagrama	7
	CLASIFICACIÓN TNM	8
	MARCADORES BIOLÓGICOS SÉRICOS	9
	AGRUPACIÓN POR ESTADIOS ANATÓMICOS	10
	CLASIFICACIÓN DE ACUERDO AL PRONÓSTICO International Germ Cell Consensus Collaborative Group (IGCCCG)	11
04	TRATAMIENTO	12
	SEMINOMA –ESTADIOS TEMPRANOS IA-IB	12
	Diagrama	13
	SEMINOMA –ESTADIOS TEMPRANOS IIA-IIB	14
	Diagrama	15
	SEMINOMA –ESTADIOS AVANZADOS IIC-III	16
	Diagrama	17
	SEMINOMA –EVALUACIÓN DE RESPUESTA	18
	Diagrama	19
	NO SEMINOMA –ESTADIOS TEMPRANOS IA-IB	20
	Diagrama	21
	NO SEMINOMA –ESTADIOS AVANZADOS IIA-IIB-IIC-III	22
	Diagrama	23
	SEMINOMA –EVALUACIÓN DE RESPUESTA	24
	Diagrama	25
	EXPLORACIÓN LINFÁTICA RETROPERITONEAL	26
	Diagrama	27
	SEGUNDA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA	28
	Diagrama	29
	CONCLUSIONES	30
	SEGUIMIENTO	31
	CITAS BIBLIOGRÁFICAS	32
05	ANEXO RADIOTERAPIA	33-37
06	ANEXO DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES	38-39
07	ANEXO ANATOMÍA PATOLÓGICA	40-42

TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO

I. INTRODUCCIÓN

El objetivo de estas guías es presentar la evidencia actual disponible en el diagnóstico y tratamiento de los tumores testiculares. Debe remarcarse que estas recomendaciones efectuadas por un panel multidisciplinario de expertos, incluyendo urólogos, oncólogos, imagenólogos, radioterapeutas y patólogos, no reemplazan la experiencia clínica cuando se decide sobre aspectos diagnósticos o terapéuticos de pacientes individuales.

Este tipo de tumores está integrado básicamente por las lesiones originadas en células germinales, denominados por ello **tumores germinales**, que representan más del 95% del total de los tumores testiculares, siendo el 5% restante constituido por tumores del estroma gonadal.

Los tumores de células germinales son relativamente poco frecuentes, presentando una **incidencia** de sólo el 1% entre todas las enfermedades malignas y el 5 % de los tumores urológicos (1), pero se constituyen en la neoplasia sólida más frecuente en varones de edades entre los 20 a 40 años (2). En las sociedades occidentales tienen una incidencia de 3 a 10 nuevos casos /100.000 habitantes y se ha ido incrementando en las últimas décadas (3). Los datos del SEER (1992 a 2012) muestran un aumento mayor en el riesgo de padecer tumores testiculares entre los caucásicos e hispanos (4).

La mayor incidencia de los tumores germinales no seminomatosos es en la segunda y tercera década de la vida, en tanto que los seminomatosos lo son en la cuarta. Esto significa que el diagnóstico del cáncer de testículo es efectuado generalmente en un adulto joven, en la plenitud de sus potencialidades físicas e intelectuales, que está comenzando una carrera profesional o laboral, recientemente ha formado su familia o planea hacerlo y que el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad impactará, inevitablemente, sobre aquellos aspectos y la calidad de vida del paciente.

Las neoplasias testiculares tienen una excelente tasa de curación basada en los progresos en la detección precoz, estadificación precisa, su quimiosensibilidad, en especial la basada en el cisplatino (5).

El adecuado tratamiento, sustentado en lo previamente mencionado, y el abordaje multidisciplinario con estricto seguimiento, hacen particularmente relevante la necesidad de tratamiento en centros de referencia, que manejen un alto volumen de pacientes.

II. PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

La fertilidad en estos pacientes puede estar comprometida por la enfermedad en sí misma (asociación a atrofia testicular) o bien comprometerse ulteriormente debido a los sucesivos tratamientos eventualmente requeridos: la orquiectomía, la radio o quimioterapia y una eventual cirugía de rescate retroperitoneal.

Es por ese motivo que este tema debe ineludiblemente ser tratado con el paciente inicialmente, quedando registro del mismo en la historia clínica, y se debe recomendar la criopreservación de esperma.

Será el paciente quien decida si acepta o no la propuesta.

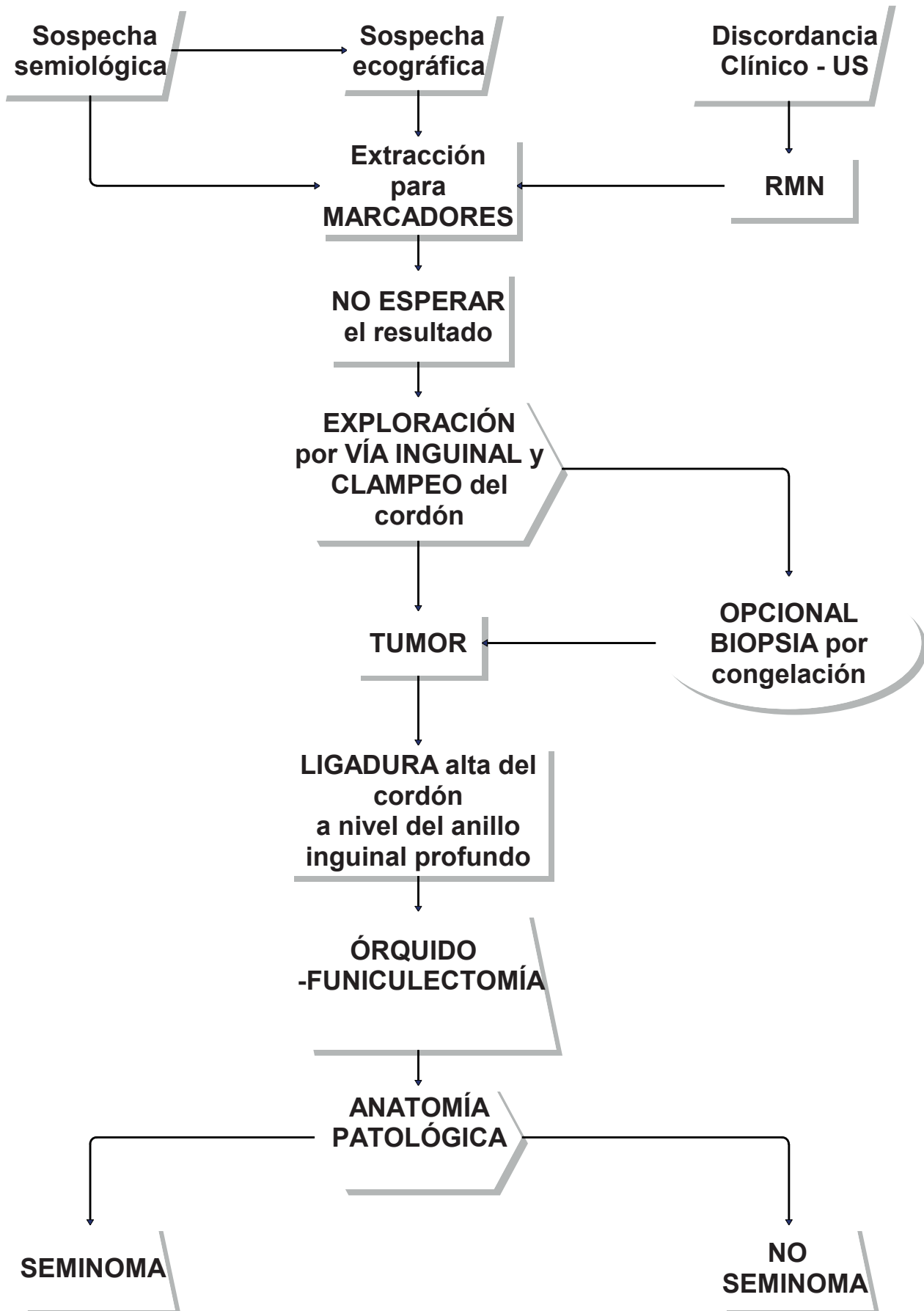
TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO

I. DIAGNÓSTICO

La presentación clínica más frecuente es la detección de ***una masa testicular palpable no dolorosa o sensación de pesadez. No es habitual el dolor, aunque puede presentarlo.*** En otras ocasiones la manifestación clínica inicial está dada por la presencia de ***metástasis***, o por síntomas relacionados con un ***tumor primario extragonadal*** y entonces el paciente consulta por ***otra sintomatología asociada a la localización del mismo.***

- A. Ante la **SOSPECHA SEMIOLÓGICA o ECOGRÁFICA** de un tumor de testículo, o si hubiera ***discordancia clínico-ultrasonográfica (US)***, mediante la realización de una ***RMI***,
- B. Se realiza ***extracción de sangre para el estudio de MARCADORES:*** alfa-fetoproteína (AFP), beta-gonadotropina coriónica humana (beta-hCG) y lactato deshidrogenasa (LDH).
- C. **SIN ESPERAR EL RESULTADO de los marcadores, se efectúa la EXPLORACIÓN QUIRÚRGICA POR VÍA INGUINAL y CLAMPEO DEL CORDÓN.**
No se aconseja la vía escrotal o la punción biopsia.
OPCIONALMENTE se puede hacer una ***BIOPSIA POR CONGELACIÓN.***
Confirmado el **TUMOR**, se completa la ***LIGADURA ALTA DEL CORDÓN*** a nivel del anillo inguinal profundo y se efectúa la ***ÓRQUIDO-FUNICULECTOMÍA RADICAL.***
En casos especiales se puede intentar ***cirugía conservadora*** (Por ejemplo, tumores de células de Leydig o teratoma).
- D. El resultado definitivo de la **ANATOMÍA PATOLÓGICA** informará si se trata de:
Un ***SEMINOMA*** (con ***AFP normal***) o,
Un ***NO SEMINOMA*** (***Incluye los tumores mixtos*** seminoma - no seminoma **y seminoma con AFP elevada**)

TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO DIAGNÓSTICO



TUMORES GERMINALES (TG) DE TESTÍCULO

I. ESTADIFICACIÓN

A. REPETIR DOSAJE DE MARCADORES TUMORALES

Consideraciones:

Realizar después de 10 a 15 días de la cirugía testicular.

Los valores a tener en cuenta en el caso de **TG Gonadales, son los "Pos orquiectomía"** (la estadificación TNM está basada en esos valores) y en **TG Extragonadales son los del inicio del tratamiento.**

1. AFP elevada **descarta seminoma puro** (excepto causa primaria de su elevación no vinculante).
2. Beta-hCG > 1000 UI/L en un "SEMINOMA PURO" debe hacer **sospechar un "NO SEMINOMA"**.
> 5000 UI/L obliga a **descartar MTTTS en Sistema Nervioso Central (SNC)**.
Se recomienda Resonancia Magnética Nuclear (RMN) del SNC.
< 20 UI/L **PODRÍA SER de origen no oncológico, CONTROLAR.**
3. LDH, **debe ser mayor a 3 x VN (Valor Normal) para considerarse patológico** cuando es la única variable para definir el riesgo intermedio en un paciente metastásico, para de esta manera disminuir los falsos positivos.

B. IMÁGENES

1. **Tomografía Computada (TC)** de tórax, abdomen y pelvis con y sin contraste.
2. **RMN** de abdomen y pelvis (eventualmente, si se solicitó TC de tórax solamente).
3. **RMN del SNC** si está indicado clínicamente.
4. El **PET/CT (Positron Emission Tomography/Computed Tomography)** no debe ser rutinariamente incluido en la estadificación inicial.

C. ESTADIFICACIÓN TNM, STAGING CLASSIFICATION, AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC)

Con los resultados obtenidos de la patología, de los marcadores tumorales y de los estudios por imágenes, se clasifica a los pacientes según la estadificación TNM y se los agrupa según la:

D. CLASIFICACIÓN AGRUPADA POR ESTADIOS (AJCC)

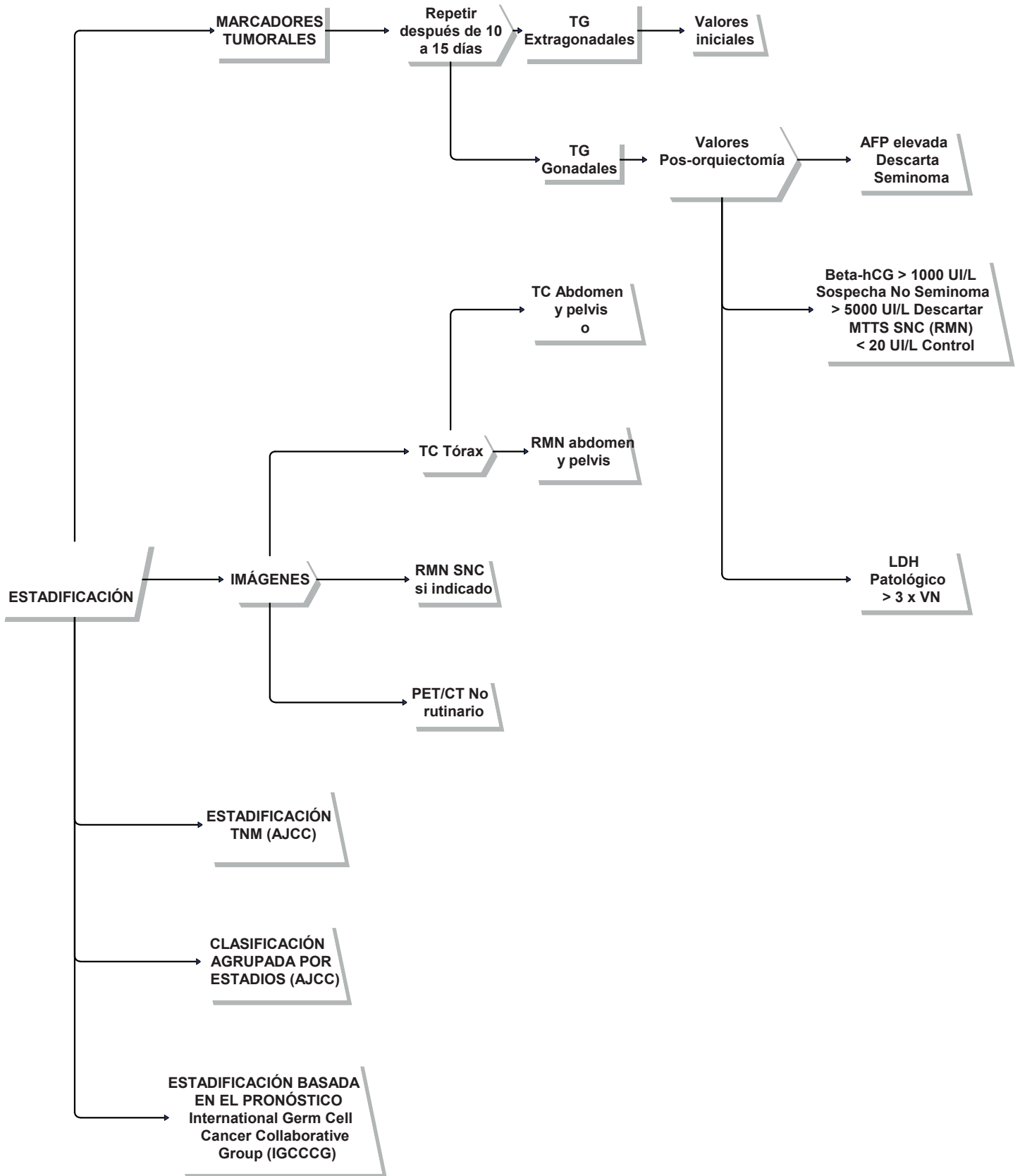
A los fines de determinar la estrategia terapéutica y de seguimiento a utilizar.

E. CLASIFICACIÓN DE ACUERDO AL PRONÓSTICO (IGCCCG)

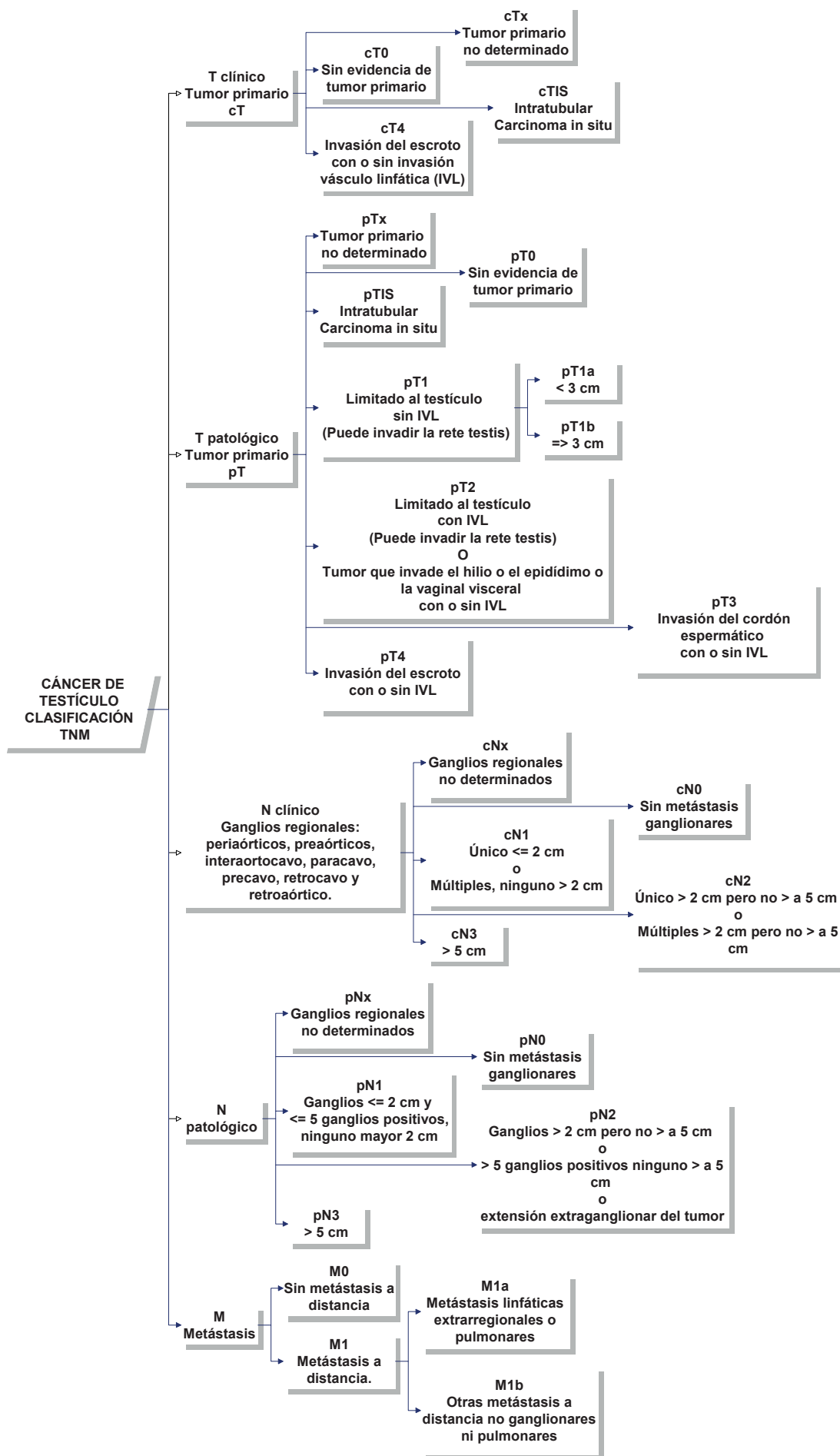
INTERNATIONAL GERM CELL CANCER COLLABORATIVE GROUP

Grupos de **buen pronóstico, pronóstico intermedio y mal pronóstico**, tanto para los **Seminomas** (no hay seminomas clasificados como de mal pronóstico) como para los **No Seminomas**.

**TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO
ESTADIFICACIÓN**



TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO
CLASIFICACIÓN TNM 2018
 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC)
 TNM Staging Classification for Testis Cancer



TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO ESTADIFICACIÓN

	Marcadores biológicos séricos (MBS)
SX	Estudios sobre marcadores no disponibles o no realizados.
S0	Estudio de las concentraciones de marcadores dentro de los límites normales.
S1	LDH $<1,5 \times \text{VN}$ y beta-hCG (mul/ml) <5.000 y AFP (ng/ml) <1.000 .
S2	LDH $1,5\text{--}10 \times \text{VN}$ o beta-hCG (mul/ml) $5.000\text{--}50.000$ o AFP (ng/ml) $1.000\text{--}10.000$.
S3	LDH $>10 \times \text{VN}$ o beta-hCG (mul/ml) >50.000 o AFP (ng/ml) >10.000 .
AFP= alfafetoproteína, beta-hCG= gonadotrofina coriónica humana, LDH= lactato-deshidrogenasa. VN indica el límite superior del rango normal para el ensayo de LDH	

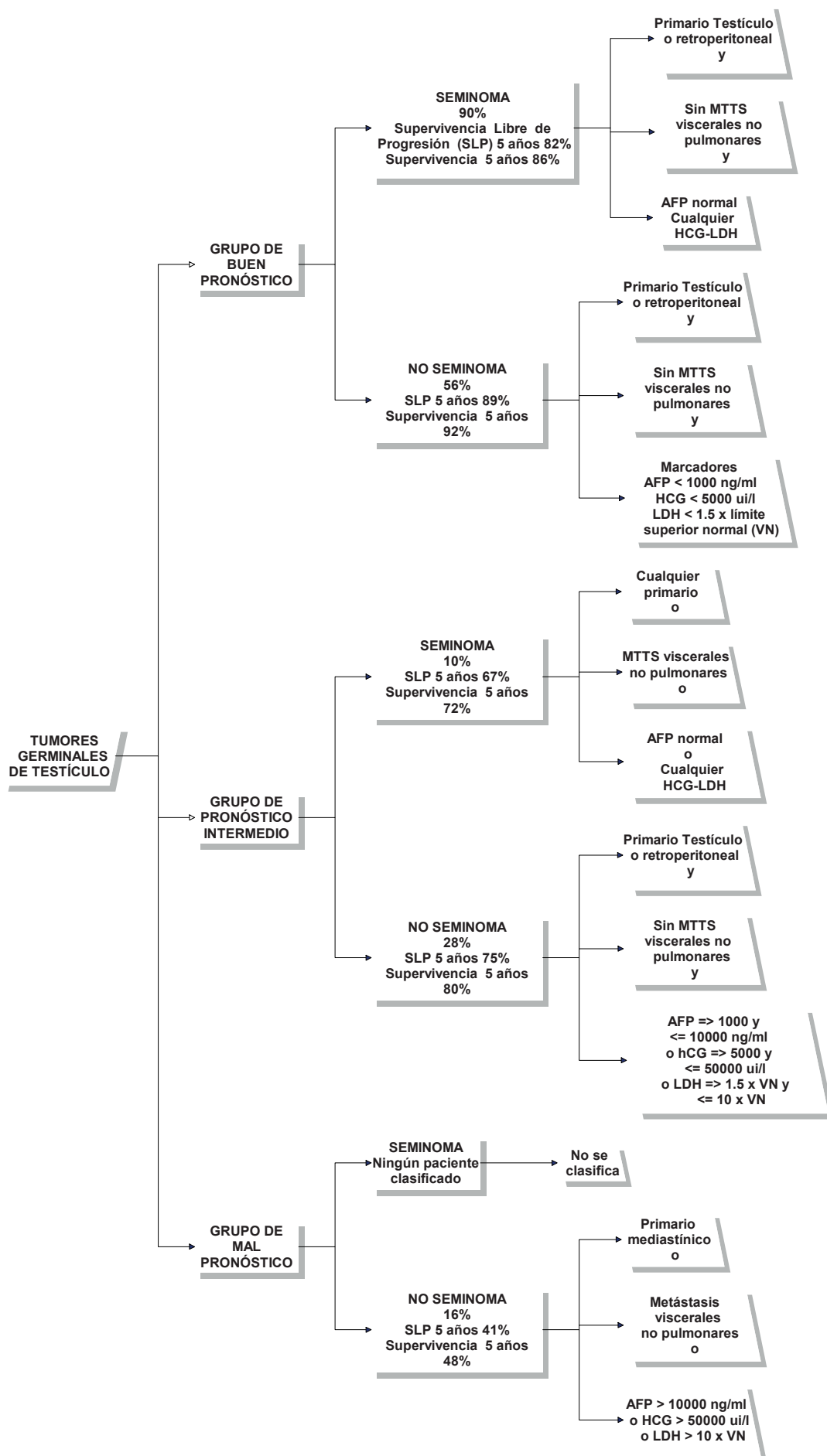
AGRUPACIÓN POR ESTADIOS ANATÓMICOS (AJCC)

Grupo	T	N	M	S (marcador biológico sérico)
0	pTis	N0	M0	S0
I	pT1–4	N0	M0	SX
IA	pT1	N0	M0	S0
IB	pT2	N0	M0	S0
	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
IS	Cualquier pT/Tx	N0	M0	S1–3
II	Cualquier pT/Tx	N1–3	M0	SX
IIA	Cualquier pT/Tx	N1	M0	S0
	Cualquier pT/Tx	N1	M0	S1
IIB	Cualquier pT/Tx	N2	M0	S0
	Cualquier pT/Tx	N2	M0	S1
IIC	Cualquier pT/Tx	N3	M0	S0
	Cualquier pT/Tx	N3	M0	S1
III	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1	SX
IIIA	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1a	S0
	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1a	S1
IIIB	Cualquier pT/Tx	N1–3	M0	S2
	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1a	S2
IIIC	Cualquier pT/Tx	N1–3	M0	S3
	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1a	S3
	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1b	Cualquier S

TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO

Clasificación de acuerdo al pronóstico

International Germ Cell Consensus Collaborative Group (IGCCCG)



TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO TRATAMIENTO

I. SEMINOMA

Establecido el T, se realiza la **estadificación** clínica:

- Repetir la determinación de **Marcadores Biológicos Séricos (MBS)**: alfa-fetoproteína (AFP), beta-gonadotrofina (beta-hCG) y lactato deshidrogenasa (LDH), ya que la clasificación TNM está basada en los marcadores Pos-orquiectomía.
- **Tomografía Computada** (TC) de tórax, abdomen y pelvis o eventual **Resonancia Magnética Nuclear** (RMN).

A. ESTADIOS TEMPRANOS (IA, IB /IIA, IIB CLÍNICO)

1. ESTADIO IA-IB (pT1-pT3 /cN0 /M0)

Enfermedad limitada al testículo

(Sin imágenes ganglionares retroperitoneales ni parenquimatosas visibles)

a. Vigilancia (preferente)

La tendencia preferida actual en el seminoma estadios IA y IB es la **Vigilancia**, si no existen factores de riesgo y siempre que el paciente tenga posibilidades de seguimiento estricto.

En ciertos casos en que el paciente no pudiera realizar dicha estrategia de la manera adecuada y tuviera factores de riesgo, se debería evaluar una **propuesta de tratamiento adyuvante**.

b. Tratamiento adyuvante (opcional)

Propuesta opcional para pacientes con factores de riesgo:

Quimioterapia primaria o Radioterapia.

(1) Factores de riesgo

-Por causas patológicas

La **invasión de la rete testis**.

El **tamaño tumoral** es un factor de riesgo, para el que antes regía el punto de corte de "4 cm". Actualmente no hay consenso en el valor. La recomendación actual sería tenerlo en cuenta adicionalmente en aquel paciente que por diversos motivos **la vigilancia no pudiera ser implementada correctamente**.

-Por motivos sociales

Condiciones tales como el acceso al **seguimiento**, **distancia** a centros capacitados o **baja adherencia** del paciente.

(a) Quimioterapia primaria

Con Carboplatino AUC7 x 1 ciclo o AUC7 x 2 ciclos.

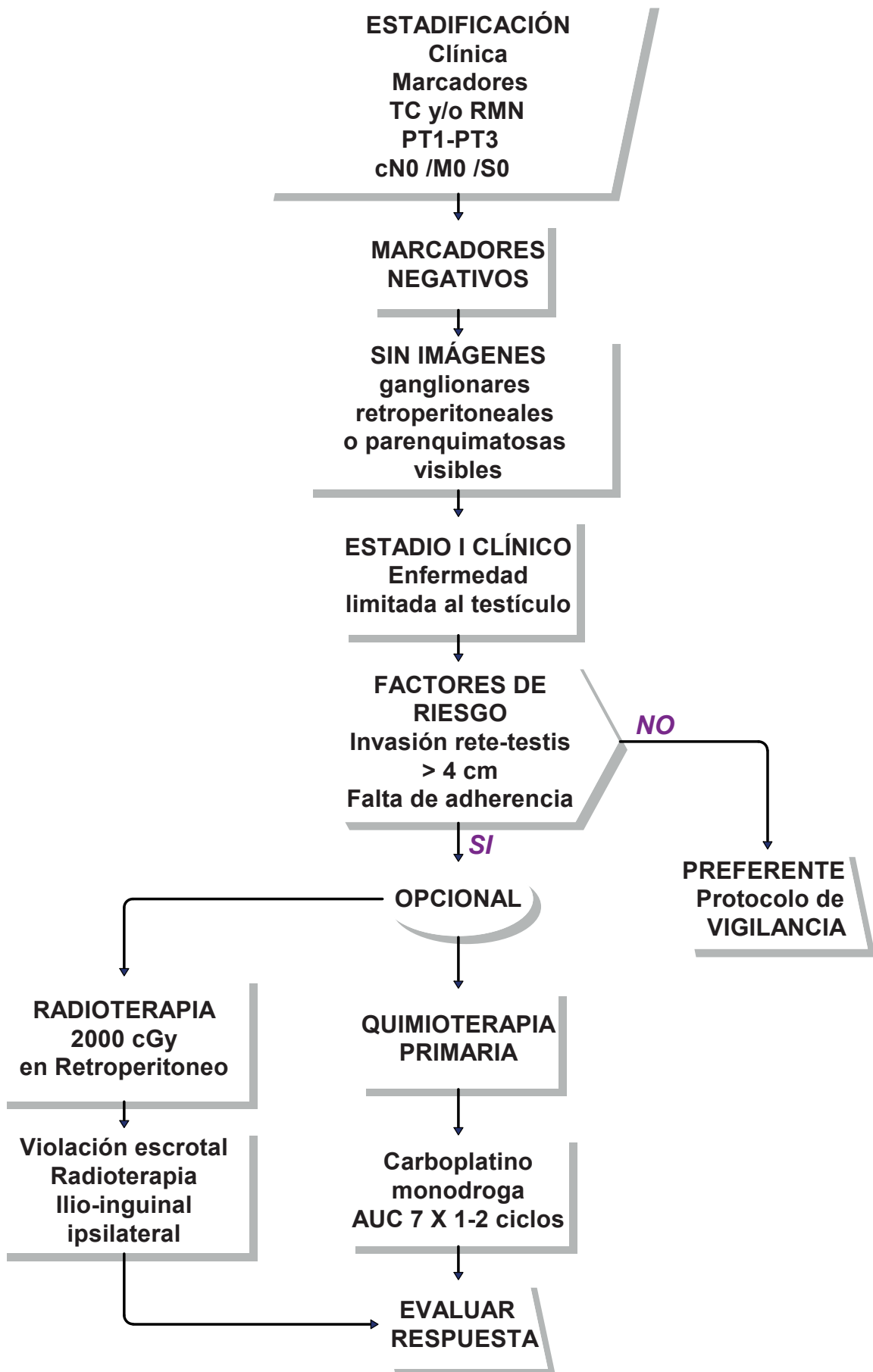
Si se opta por esta opción, siempre que sea posible y que la toxicidad sea tolerada, se deberían plantear 2 ciclos de Carboplatino monoterapia, ya que si bien la sobrevida cáncer específica es del 100% con ambas estrategias, el porcentaje de recaída con 1 ciclo de tratamiento fue más elevado (5%), versus 2 ciclos (1.5%) a 30 meses de seguimiento.

(b) Radioterapia

- **2000 cGy en retroperitoneo.**

- En caso de violación escrotal u otras causas de alteración del drenaje linfático, agregar **radioterapia ilio-inguinal ipsilateral**.

TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO
SEMINOMA
ESTADIOS TEMPRANOS IA-IB



TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO TRATAMIENTO

2. SEMINOMA

ESTADIO IIA-IIB CLÍNICO (Cualquier pT /cN1-cN2 /M0)

(Con imágenes ganglionares retroperitoneales y parenquimatosas visibles)

a. ESTADIO IIA (Cualquier pT /cN1 [1 o + Ganglios <= 20 mm] /M0)

(1) Radioterapia (preferente)

- 2000 A 2500 cGy en retroperitoneo e ilíacos ipsilaterales.
- Boost en áreas comprometidas hasta 3000 cGy.
- En caso de violación escrotal u otras causas de alteración del drenaje linfático, radioterapia ilio-inguinal ipsilateral.

(2) Quimioterapia

Según el International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) es un paciente de bajo riesgo y corresponde realizar:

BEP x 3 ciclos o EP x 4 ciclos

(BEP: Bleomicina /Etopósido /Cisplatino)

(EP: Etopósido /Cisplatino)

b. ESTADIO IIB (Cualquier pT /cN2 [Ganglios > 20mm <= 50 mm] /M0)

(1) Estadio IIB con Masa Retroperitoneal < 3 cm

Radioterapia

2000 A 2500 cGy en retroperitoneo e ilíacos ipsilaterales.

- Boost en áreas comprometidas hasta 3600 cGy.
- En caso de violación escrotal u otras causas de alteración del drenaje linfático, radioterapia ilio-inguinal ipsilateral.

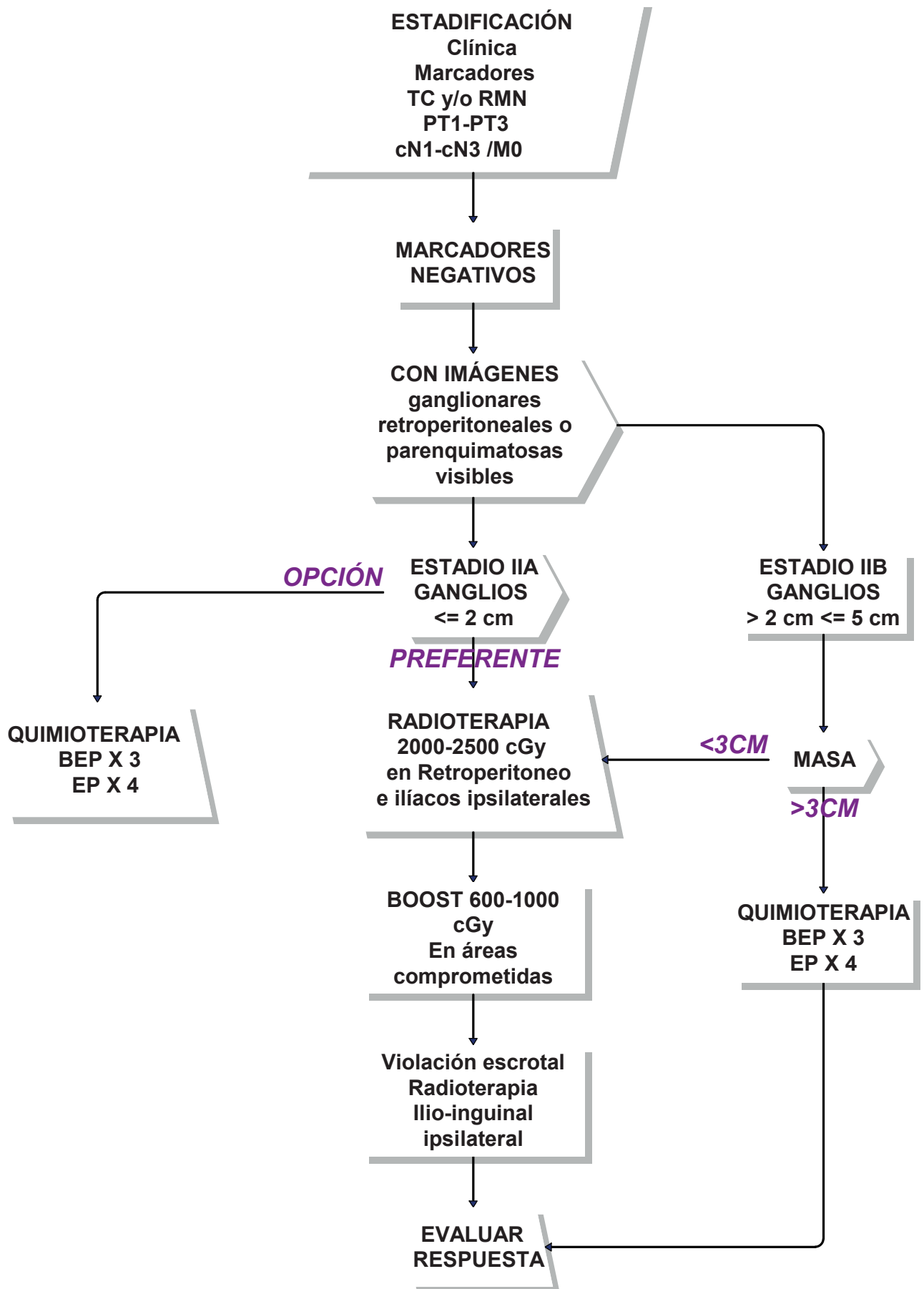
(2) Estadio IIB con Masa Retroperitoneal > 3 cm

Quimioterapia

Según el International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) es un paciente de bajo riesgo y corresponde realizar:

BEP x 3 ciclos o EP x 4 ciclos

TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO
SEMINOMA
ESTADIOS TEMPRANOS IIA-IIB



TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO TRATAMIENTO

B. SEMINOMA

ESTADIOS AVANZADOS (IIC /III CLÍNICO)

Estadio IIC (Cualquier pT /cN3 [Ganglios > 50 mm] /M0) y Estadio III (Cualquier pT /Cualquier cN /M1)

(Con imágenes ganglionares retroperitoneales y parenquimatosas visibles)

Tanto en el **Estadio IIC**, metástasis retroperitoneal > a 50 mm, como en el **Estadio III**, enfermedad ganglionar o parenquimatosa, se realiza:

Quimioterapia

1. ESTADIO IIC Y ESTADIO III

Esquema BEP por 3 o 4 ciclos dependiendo del riesgo definido según el IGCCCG (6)

a. Riesgo Bajo

Quimioterapia

BEP x 3 ciclos o EP x 4 ciclos

b. Riesgo Intermedio

Quimioterapia

BEP x 4 ciclos o VIP x 4 ciclos*

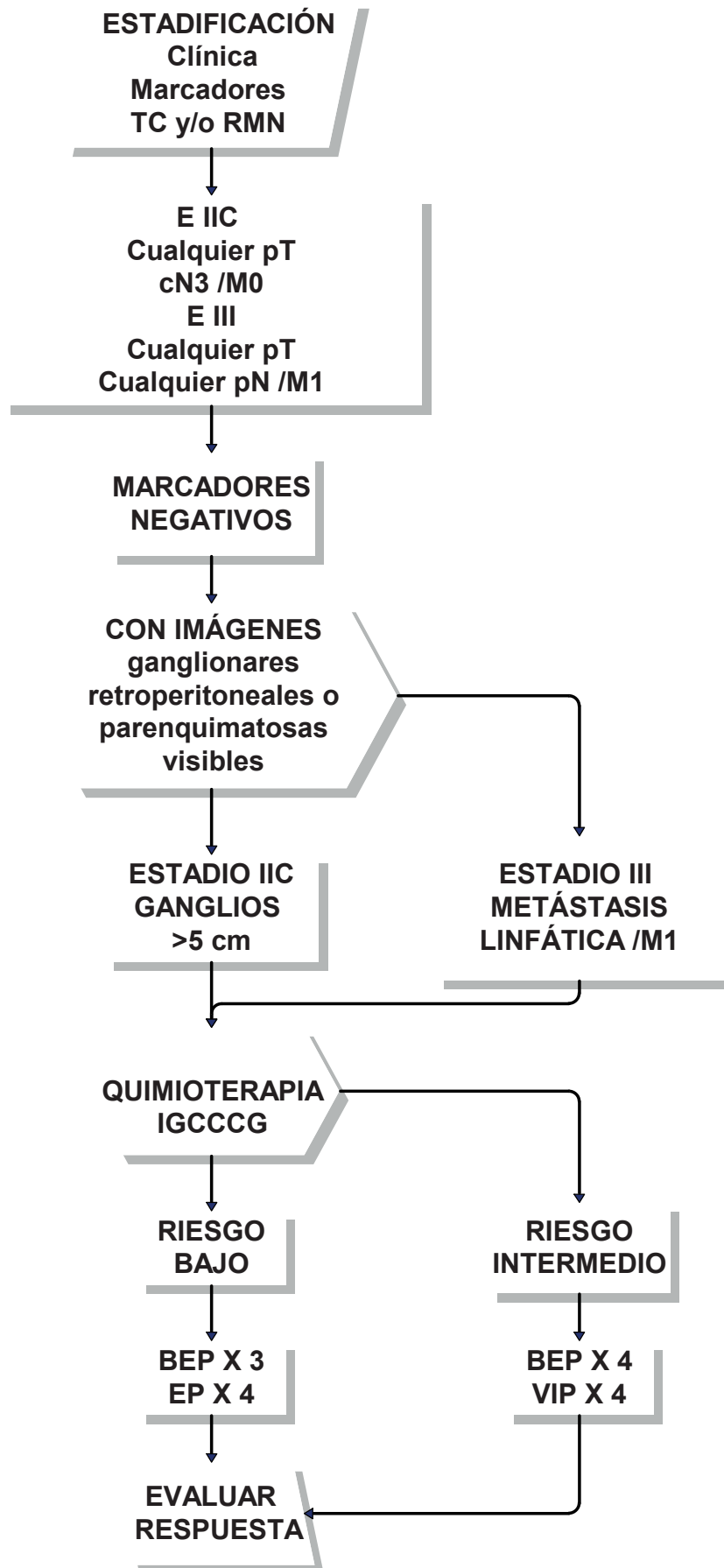
(VIP: Etopósido /Ifosfamida /Cisplatino)

**(en caso de no ser candidato a Bleomicina).*

c. Riesgo alto

Ningún seminoma clasificado como de riesgo alto.

TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO
SEMINOMA
ESTADIOS AVANZADOS IIC-III



TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO TRATAMIENTO

C. SEMINOMA

EVALUACIÓN DE RESPUESTA POS 1ª LÍNEA DE TRATAMIENTO

Se evalúa la **respuesta** al tratamiento, mediante:

- **Marcadores tumorales**
- **TC de tórax, abdomen y pelvis**

1. Sin Masas residuales o masas residuales < a 30 mm y Marcadores normales.

El paciente pasa a:

Control

2. Masas residuales > 30 mm y Marcadores normales.

Se establece un **período de espera de 3 meses u opcionalmente** puede efectuarse un **PET/CT SCAN** (Positron Emission Tomography/Computed Tomography) a las 8 semanas Pos quimioterapia.

a. PET negativo

Si las masas residuales permanecen **sin cambios** o hay una **reducción** de las mismas, el paciente pasa a:

Control

b. PET positivo

Ante el resultado positivo del PET, las alternativas a evaluar pueden ser el:

Rescate Quirúrgico / Biopsia, o la Quimioterapia de 2ª línea.

(1) Rescate Quirúrgico / Biopsia

Se recomienda el **rescate en un centro de referencia.**

El resultado de la **HISTOPATOLOGÍA** puede ser:

(a) Sin tumor viable

Fibrosis o necrosis y el paciente pasa a:

Control

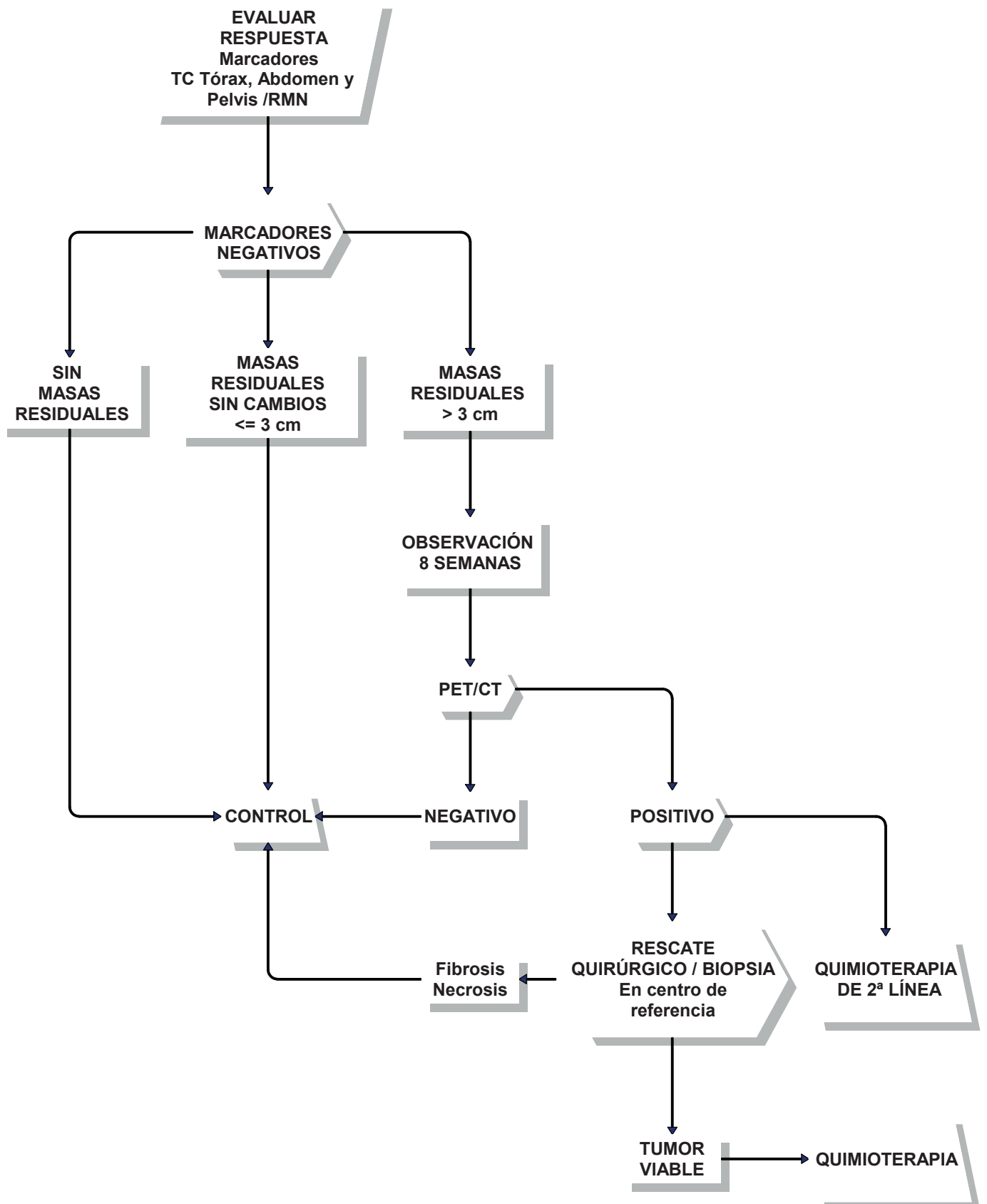
(b) Tumor viable, está indicada la:

Quimioterapia

(2) Quimioterapia de 2ª línea

A discutir en equipo multidisciplinario, como opción, en Masas Residuales con PET positivo y valores elevados de SUV (Standardized Uptake Value).

**TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO
SEMINOMA
EVALUAR RESPUESTA**



TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO

TRATAMIENTO

II. NO SEMINOMA

Se realiza la **estadificación** clínica:

- Repetir la determinación de **Marcadores Biológicos Séricos**, alfa-fetoproteína (AFP), beta-gonadotrofina (beta-hCG) y lactato deshidrogenasa (LDH), ya que la clasificación TNM está basada en los marcadores Pos-orquiectomía.

- **Tomografía Computada** (TC) de tórax, abdomen y pelvis o eventual **Resonancia Magnética Nuclear** (RMN).

Con **Marcadores Negativos**, la actitud depende del diagnóstico por **Imágenes de enfermedad ganglionar o parenquimatosa** y del resultado de la **histopatología del tumor primario**

A. ESTADIOS TEMPRANOS (IA, IB CLÍNICO)

(Sin imágenes ganglionares retroperitoneales ni parenquimatosas visibles)

1. ESTADIO IA-IB (pT1-pT3 /cN0 /M0)

Las propuestas terapéuticas dependerán de la existencia o no de factores de riesgo.

Factores de Riesgo

- **Invasión Vásculo Linfática (IVL)**, factor de riesgo independiente para recaída.

- **El porcentaje alto de Carcinoma Embrionario** no sería factor de riesgo independiente, si bien cuando es elevado **y la adherencia del paciente es dudosa**, podría ser tenido en cuenta.

a. SIN FACTORES DE RIESGO

(1) **Protocolo de Vigilancia (preferente)**

Estricto en casos selectos, con posibilidades de seguimiento asiduo y medios suficientes o

(2) **Quimioterapia adyuvante**

BEP X 1 ciclo

(3) **Exploración linfática retroperitoneal**

(a) **De ser el N negativo**

Se confirma el **Estadio I patológico** y el paciente pasa a:
Control

(b) **De ser el N positivo**

El paciente se clasifica como **Estadio II patológico** y el tratamiento es el correspondiente a ese estadio.

b. CON FACTORES DE RIESGO

Si presentan **Factores de Riesgo** se podrán evaluar las alternativas a realizar (**la Vigilancia** no se considera en pacientes con factores de riesgo): **Quimioterapia** primaria, **o Estadificación ganglionar** retroperitoneal (7) (8).

(1) **Quimioterapia primaria**

BEP X 1 ciclo

(2) **Estadificación ganglionar retroperitoneal**

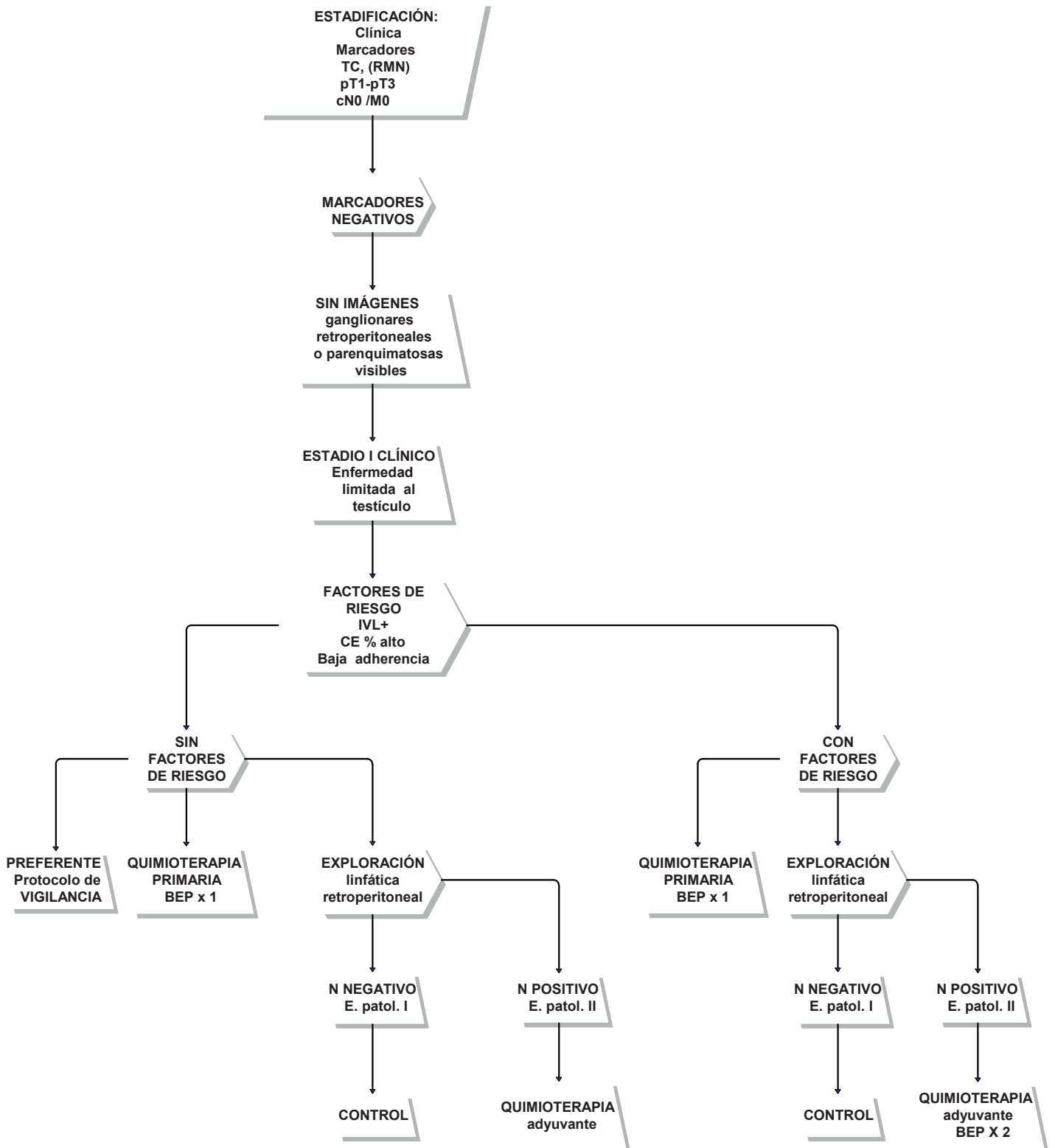
(a) **De ser el N negativo**

Se confirma el **Estadio I patológico** y el paciente pasa a:
Vigilancia

(b) **De ser el N positivo**

El paciente se clasifica como **Estadio II patológico** y el tratamiento es la:
Quimioterapia adyuvante
BEP x 2 ciclos

**TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO
NO SEMINOMA
ESTADIOS TEMPRANOS IA-IB**



TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO TRATAMIENTO

B. NO SEMINOMA

ESTADIOS AVANZADOS (IIA, IIB, IIC CLÍNICO /III CLÍNICO)

(Con imágenes ganglionares retroperitoneales o parenquimatosas visibles)

1. ESTADIO II CLÍNICO (Cualquier pT /cN1-cN3 /M0)

(Enfermedad ganglionar retroperitoneal):

Estadio IIA-B clínico (metástasis $\leq$ a 50 mm) o **Estadio IIC clínico** (metástasis $>$ a 50 mm)
o **Estadio III clínico** (Cualquier pT /Cualquier cN /M1).

a. ESTADIO IIA (Cualquier pT /cN1 /M0)

(1) Marcadores negativos

Alternativas a considerar, **Linfadenectomía retroperitoneal o Quimioterapia:**

(a) Linfadenectomía retroperitoneal

(b) Quimioterapia

de acuerdo a la clasificación de grupos de riesgo IGCCCG.

(2) Marcadores positivos

Quimioterapia de acuerdo a la clasificación de grupos de riesgo IGCCCG.

b. ESTADIO IIB (Cualquier pT /cN2 /M0)

(1) Marcadores negativos

Alternativas a considerar, **Quimioterapia o Linfadenectomía retroperitoneal:**

(a) Quimioterapia

de acuerdo a la clasificación de grupos de riesgo IGCCCG.

(b) Linfadenectomía retroperitoneal

En pacientes selectos a evaluar por equipo multidisciplinario.

(2) Marcadores positivos

Quimioterapia de acuerdo a la clasificación de grupos de riesgo IGCCCG.

2. ESTADIO IIC CLÍNICO (Cualquier pT /cN3 /M0) y

ESTADIO III CLÍNICO (Cualquier pT /CUALQUIER cN /M1)

Su diagnóstico posiblemente fuera efectuado inicialmente mediante las **imágenes** y no resultado de la estadificación quirúrgica. Su riesgo sería definido con los valores de los **marcadores** y su tratamiento acorde a ello.

Serán **clasificados según el IGCCCG y tratados** como se detalla a continuación:

Quimioterapia

a. Riesgo Bajo

BEP x 3 ciclos o EP x 4 ciclos

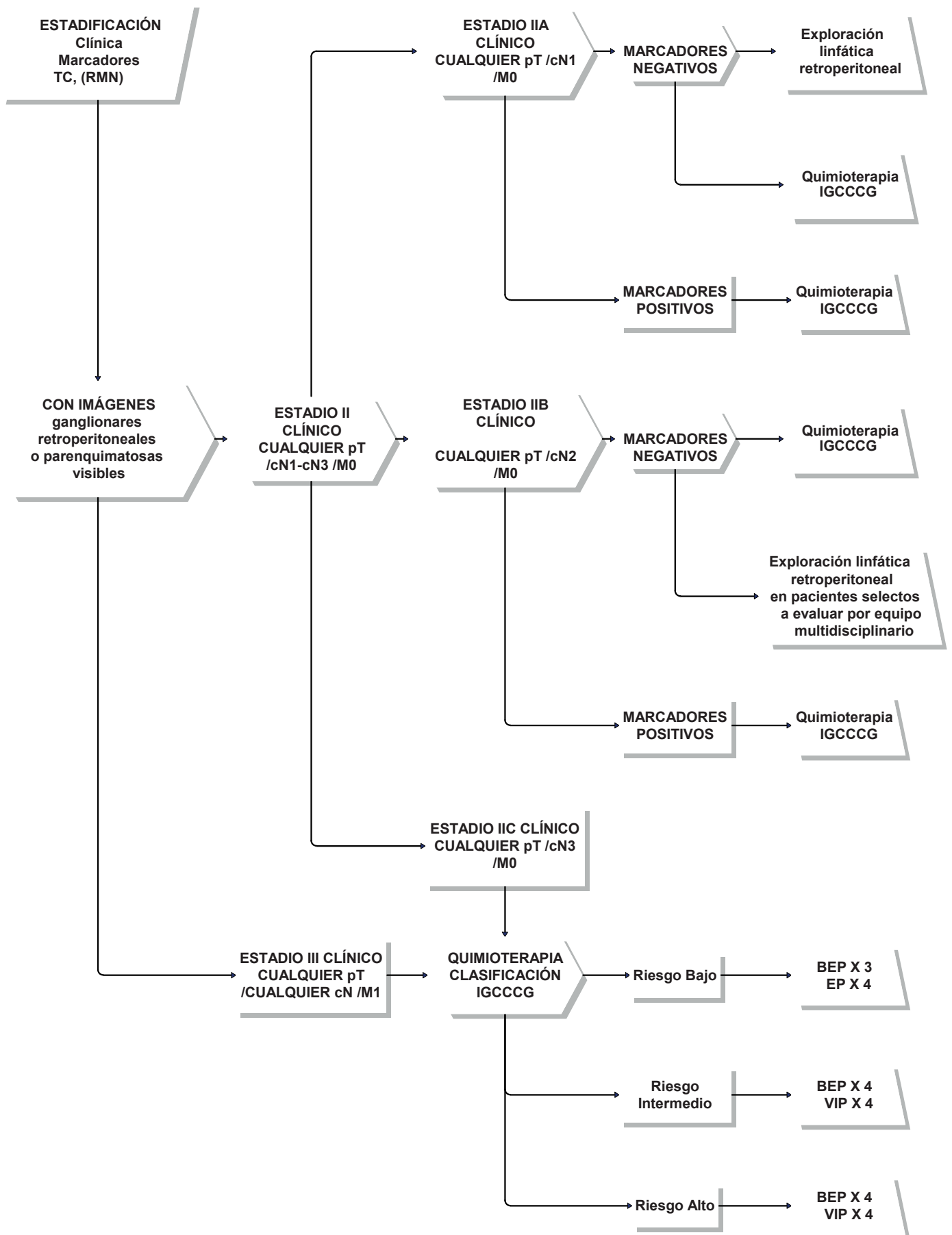
b. Riesgo Intermedio

BEP x 4 ciclos o VIP x 4 ciclos *en caso de no poder recibir Bleomicina.

c. Riesgo alto

BEP x 4 ciclos o VIP x 4 ciclos *en caso de no poder recibir Bleomicina

**TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO
NO SEMINOMA
ESTADIOS AVANZADOS**



TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO TRATAMIENTO

C. NO SEMINOMA

EVALUACIÓN DE RESPUESTA POS 1ª LÍNEA DE TRATAMIENTO

- TC de tórax, abdomen y pelvis
- No está indicado el PET en esta evaluación
- Determinación de *marcadores tumorales*

1. Sin masas residuales

a. Marcadores Negativos

Control

b. Marcadores positivos

Quimioterapia

Evaluar segunda línea de Quimioterapia

2. Con masas residuales

a. Marcadores negativos

Rescate quirúrgico y conducta según resultado de la *histopatología*.

(1) Sin tumor viable y resección completa

(a) Necrosis /fibrosis

Control

(b) Teratoma

Control

(2) Enfermedad viable

Quimioterapia

2 ciclos adicionales de VIP

Derivar a centro de referencia

(3) Con Marcadores negativos, pero Masas Residuales con volumen creciente, pensar en "TERATOMA GROWING SYNDROME" vs transformación (MALIGNIZACIÓN) de teratoma residual.

Para ambas entidades está indicado el:

Tratamiento quirúrgico.

b. Marcadores positivos

(1) Valores bajos (o "meseteados")

Alternativas a considerar, **Rescate quirúrgico o Quimioterapia:**

(a) Evaluar un eventual Rescate Quirúrgico en pacientes selectos en centros de alto volumen, vs

(b) 2ª línea de Quimioterapia

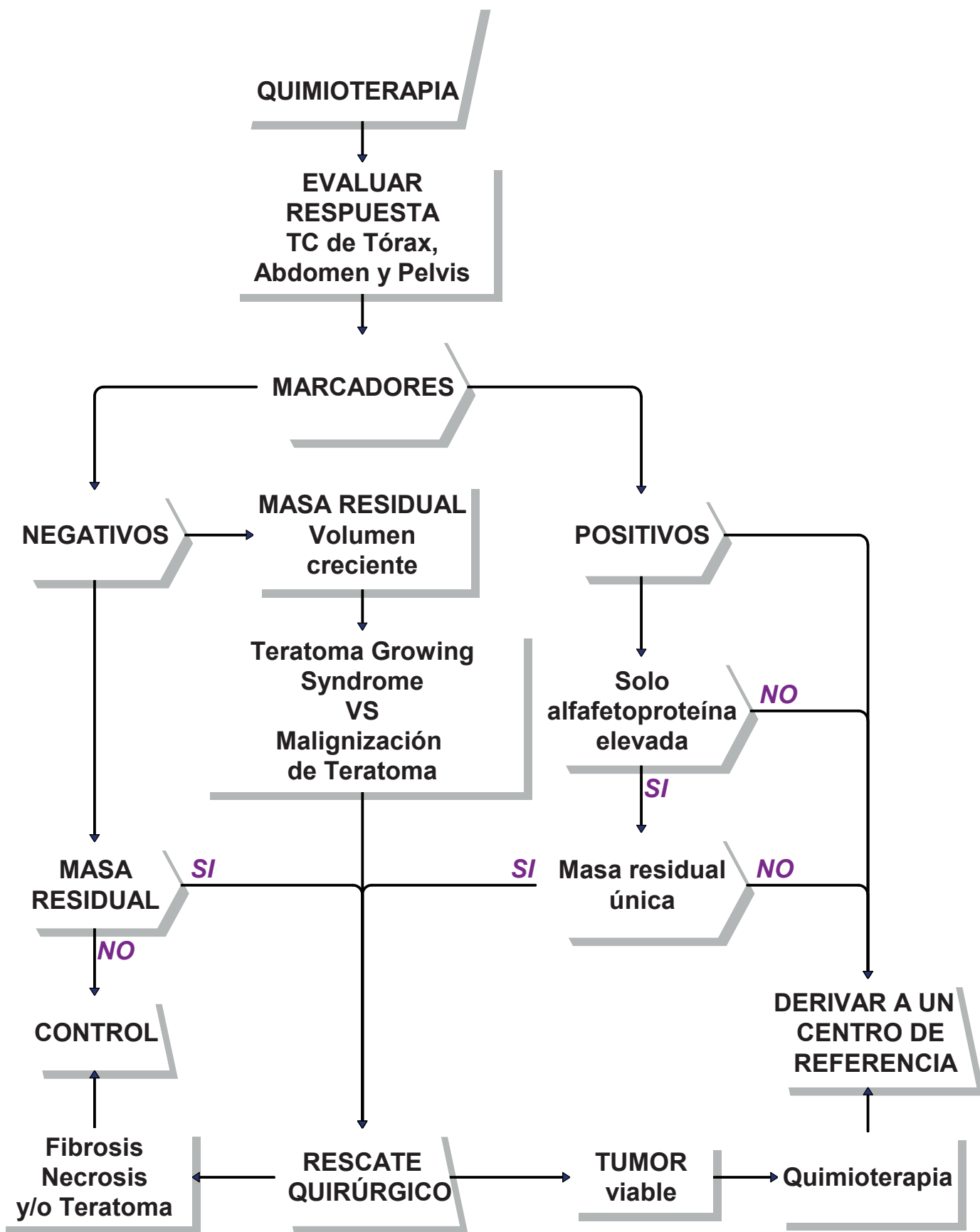
(2) Si la masa residual fuera única y si sólo estuviera elevada la alfa-fetoproteína, evaluar:

Rescate Quirúrgico

(3) Si la masa residual estuviera en más de un sitio o estuviera elevada la alfa-fetoproteína y/u otros marcadores, está indicada una:

Segunda línea de Quimioterapia

**TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO
NO SEMINOMA
EVALUAR RESPUESTA POS 1ª LÍNEA DE TRATAMIENTO**



III. LINFADENECTOMÍA RETROPERITONEAL

En los casos en que se indique la linfadenectomía retroperitoneal, la **extensión de la resección** ganglionar estará en función de la presencia o no de tumor viable y la existencia o no de teratoma en el primario. El resultado de la histopatología confirmará o modificará el estadio clínico y el tratamiento consecuente.

A. GANGLIOS $\leq$ 20 MM

Linfadenectomía limitada

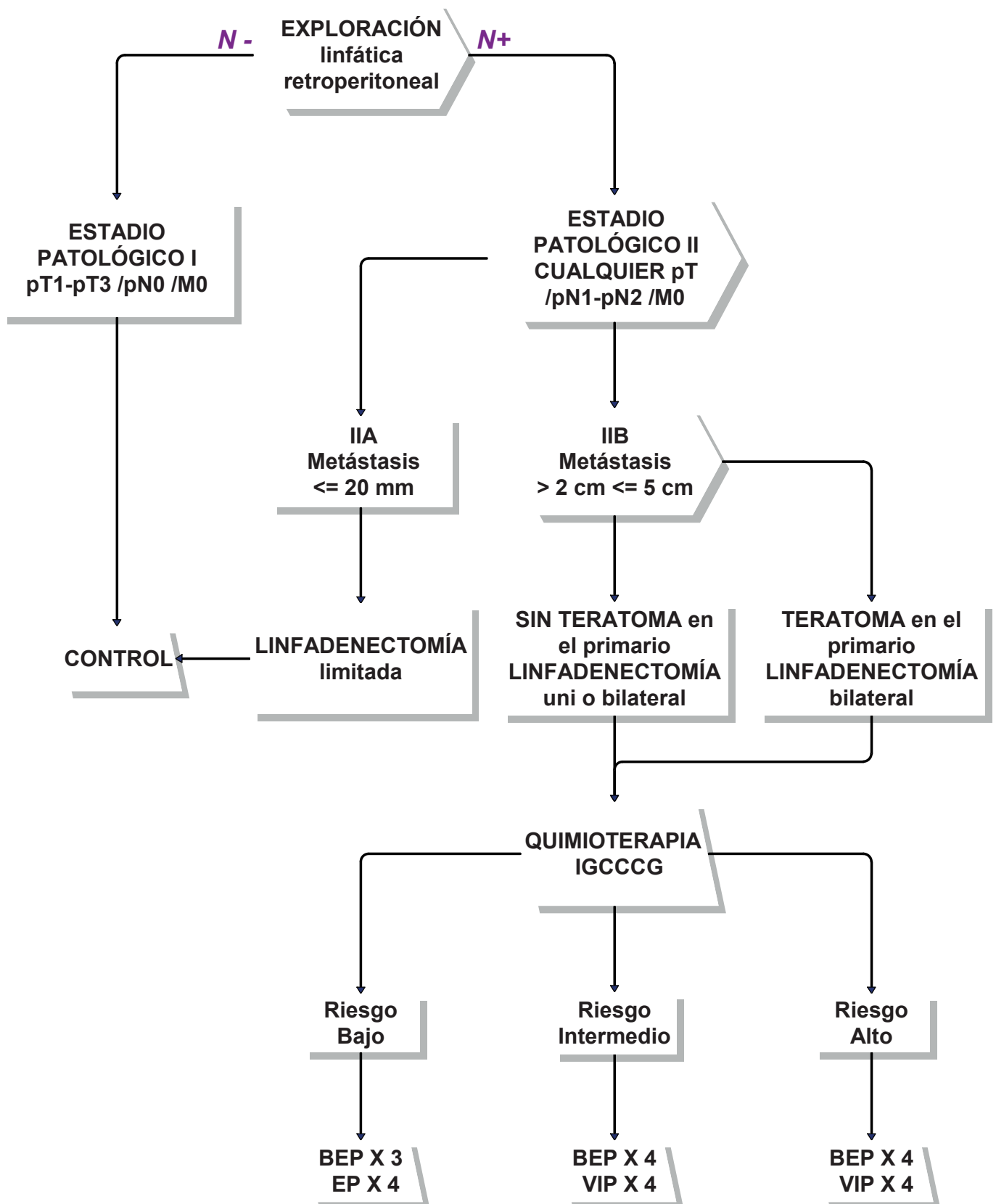
1. Estadio I patológico (pT1-pT3 /pN0 /M0)
Vigilancia
2. Estadio II patológico (Cualquier pT /pN1 /M0)
Tratamiento de acuerdo al Estadio

B. GANGLIOS $>$ 20 MM $\leq$ 50 MM

1. Sin teratoma en el primario
Linfadenectomía uni o bilateral
2. Teratoma en el primario
Linfadenectomía bilateral
3. Estadio II patológico (Cualquier pT /pN1-pN3 /M0)
 - a. *Estadio IIA (Cualquier pT /pN1 [1 o + GS $\leq$ 20 mm] /M0)*
Vigilancia (preferente)
Quimioterapia
BEP X 2 ciclos o EP X 2 ciclos
 - b. *Estadio IIB (Cualquier pT /pN2 [Ganglios $>$ 20 mm $\leq$ 50 mm] /M0)*
Quimioterapia (preferente)
BEP X 2 ciclos o EP X 2 ciclos
Vigilancia
 - c. *Estadio IIC (Cualquier pT /pN3 [Ganglios $>$ 50mm] /M0) y Estadio III (Cualquier N /M1)*
Quimioterapia
BEP X 3 ciclos o EP X 4 ciclos

TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO

EXPLORACIÓN LINFÁTICA RETROPERITONEAL



IV. SEGUNDA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA

Se deberá definir el pronóstico en función de:

- **Primario gonadal vs no gonadal**
- **Respuesta a 1ra línea** (Respuesta Completa vs Respuesta Parcial)
- **Volumen** de enfermedad
- Tenor de los **Marcadores**

A. PRONÓSTICO FAVORABLE

Los pacientes con pronóstico favorable son candidatos a **Quimioterapia** en **dosis standard**: TIP (paclitaxel/Taxol, ifosfamida y cisplatino/Platinol), VelP (vinblastina, ifosfamida, y cisplatino/Platinol), con eventual consideración de **altas dosis**.

B. PRONÓSTICO DESFAVORABLE

En los casos de pronóstico desfavorable, considerar **Quimioterapia** en **altas dosis** (9) (10) (11).

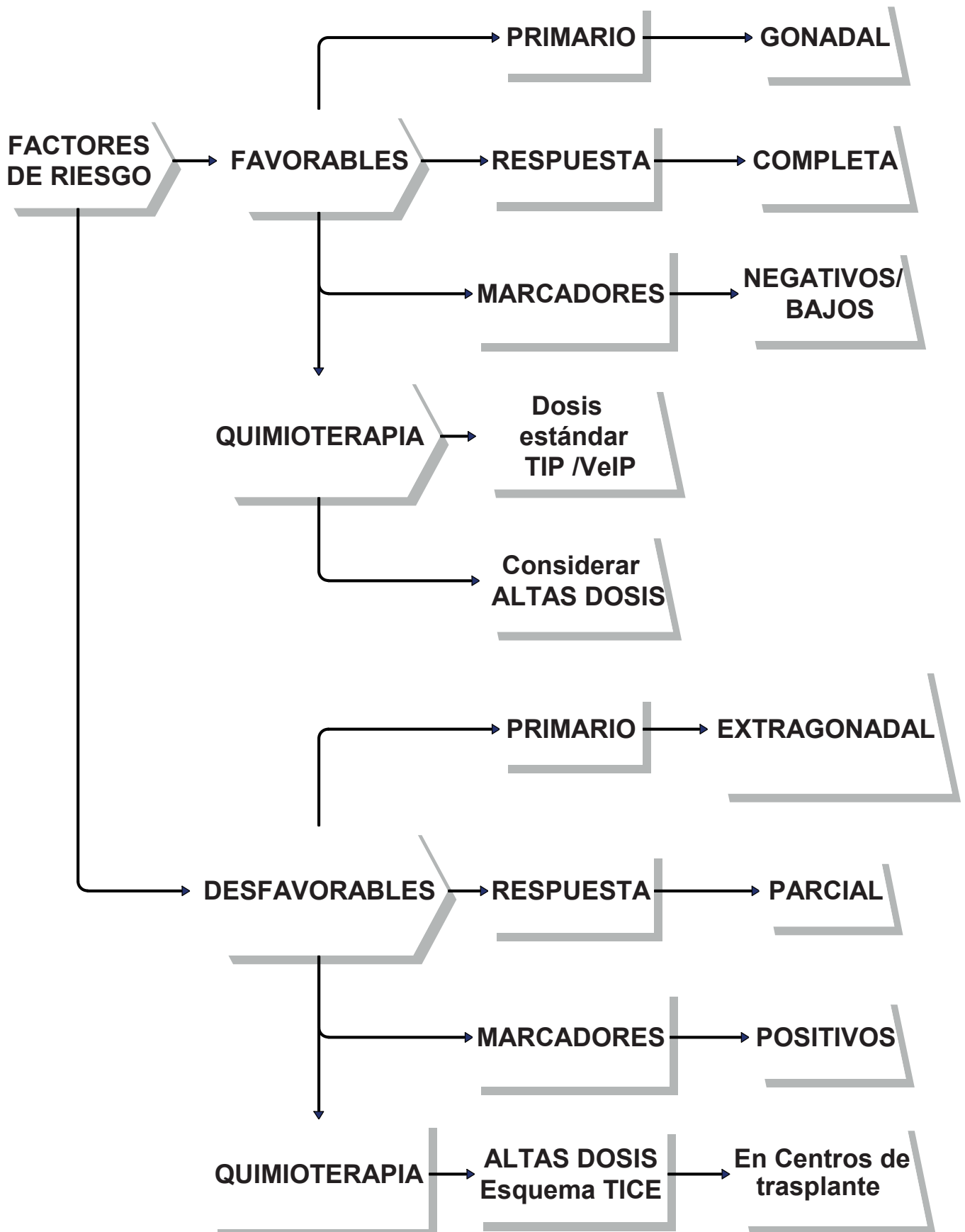
El esquema TICE es uno de los que demostró mayor eficacia.

La etapa de altas dosis se realiza **en centros de trasplante**.

V. ESQUEMAS PALIATIVOS

Existe un grupo de **pacientes, considerados incurables**, en quienes debemos recurrir a regímenes paliativos dado que han agotado las chances terapéuticas que ofrecen algún porcentaje de curaciones. Estos son: **gemox** (12), **paclitaxel** semanal, **etopósido** oral.

**TUMORES GERMINALES DE TESTICULO
NO SEMINOMA
SEGUNDA LINEA QT**



VI. CONCLUSIONES

Lo que se ha detallado previamente, es una síntesis de las recomendaciones de tratamiento sistémico para los pacientes con tumor de células germinales.

Lo que sigue son algunas consideraciones a manera de resumen final.

El tratamiento sistémico de los tumores de células germinales es un tratamiento que está claramente pautado desde hace varias décadas (de manual, "by the book") con tasas definidas de curación para los diferentes estadios y situaciones de riesgo.

La creatividad puede poner en riesgo la obtención de la curación. Como en todas las patologías, se continúa la investigación, en un intento de llevar más pacientes a la condición de curados.

A la luz de los conocimientos hay *pautas que debemos respetar a ultranza.*

- *Estadificación del paciente.*
- *Definición del riesgo de la enfermedad fuera ella temprana o avanzada.*
- *Tratamiento según el riesgo (IGCCCG).*
- *Conocimiento adecuado del manejo de las drogas.*
- *Cisplatino es superior a Carboplatino.*

Si la condición clínica del paciente (obstrucción renal por masas) obliga a utilizar inicialmente Carboplatino, hacerlo, pero reemplazarlo por el Cisplatino al evidenciarse respuesta al tratamiento y recuperación de la función renal.

- Si la condición clínica impide utilizar Bleomicina en un paciente que así la requiriera, rotar a esquema con ifosfamida.

- Respetar el intervalo de tratamiento de 21 días. Está demostrado que la intensidad de dosis es crucial para los resultados.

- Si el paciente tiene riesgo alto de sufrir neutropenia, utilizar factores estimulantes de colonias en forma profiláctica desde el inicio. Recordar que los pacientes avanzados, de alto riesgo, la tienen.

- *Recordar que la consulta o supervisión en un centro de referencia es un recurso al que debemos recurrir cuando se presentan casos en los cuales nuestra experiencia es menor o se trata de patología infrecuente.*

PAUTAS DE SEGUIMIENTO DE LOS TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO (5 primeros años)					
SEGUIMIENTO SEMINOMA					
EI: Pos orquiectomía (sin tratamiento adicional), vigilancia.					
Años	1	2	3	4	5
Clínica y MBS	c/ 3 m	c/ 6 m	c/ 6 m	anual	anual
TC /RMN A y P	3-6-12 m	c/ 6 m	c/ 6 m	anual	anual
Imagen tórax ^a	Según criterio clínico ^b				
EI: Pos tratamiento (orquiectomía seguido de quimioterapia primaria o radioterapia)					
Años	1	2	3	4	5
Clínica y MBS	6-12 m	6-12 m	anual	anual	anual
TC /RMN A y P	anual	anual	anual	anual	anual
Imagen tórax ^a	Según criterio clínico ^b				
EII y EIII: (estadios avanzados) Pos respuesta completa					
Años	1	2	3	4	5
Clínica y MBS	c/ 2 m	c/ 3 m	c/ 6 m	c/ 6 m	anual
TC /RMN A y P ^c	c/ 4 m	c/ 6 m	anual	anual	anual
Imagen tórax ^{a, b, d}	c/ 2 m	c/ 3 m	anual	anual	anual
SEGUIMIENTO NO SEMINOMA					
EI: Pos orquiectomía (sin tratamiento adicional), vigilancia activa.					
Años	1	2	3	4	5
Clínica y MBS	c/ 2 m	c/ 3 m	c/ 4-6 m	c/ 6 m	anual
TC /RMN A y P	c/ 4m	c/ 4-6 m	c/ 6 m	anual	-----
Imagen tórax ^{a, b}	c/ 2 m	c/ 3 m	c/ 4-6 m	c/ 6 m	anual
EI: Pos tratamiento (linfadenectomía radioterapia o quimioterapia)					
Años	1	2	3	4	5
Clínica y MBS	c/3 m	c/ 3 m	c/ 6 m	c/ 6 m	anual
TC /RMN A y P	anual	anual	-----	-----	-----
Imagen tórax ^{a, b}	6-12 m	anual	-----	-----	-----
EII y EIII: (estadios avanzados) Pos respuesta completa.					
Años	1	2	3	4	5
Clínica y MBS	c/ 2 m	c/ 3 m	c/ 6 m	c/ 6 m	c/ 6 m
TC /RMN A y P ^c	c/ 6 m	6-12 m	anual	-----	-----
Imagen tórax ^a	c/ 6 m	c/ 6 m	anual	anual	-----
REFERENCIAS					
Clínica y MBS	Evaluación Clínica y Marcadores Biológicos Séricos (S)				
TC /RMN A y P	Tomografía Computada /Resonancia magnética de abdomen y pelvis				
Imagen tórax	Imagen de tórax: Radiografía o Tomografía Computada (preferente)				
^a Si bien en las guías internacionales se acepta Radiografía de Tórax como método por imágenes, nuestra sugerencia, teniendo en cuenta la diferente calidad de la misma según el ámbito en que sea realizada, es alternar con Tomografía de Tórax o definitivamente optar por esta última durante al menos los primeros 5 años.					
^b Siempre que el paciente esté sintomático se debe realizar TC de tórax con contraste.					
^c En pacientes con PET negativo y Masa Residual > 3 cm corresponde TC con contraste cada 6 meses el primer año y luego anual por 5 años. Se pueden realizar controles más frecuentes según criterio clínico.					
^d TC de tórax con contraste si hay enfermedad supradiafragmática al diagnóstico.					

CITAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Rosen A, Jayram G, Drazer M, Eggener SE. Global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol*, 2011. 60: 374-9
- 2) Ghazarian AA, Kelly SP, Altekruse SF, Rosenberg PS, McGlynn KA Future of testicular germ cell tumor incidence in the United States: Forecast through 2026. *Cancer*, 2017. 123: 2320-8.
- 3) Nigam M, Aschebrook-Kilfoy B, Shikanov S, Eggener SE Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. *World J Urol*, 2015. 33: 623-31.
- 4) La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, Levi F. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol*, 2010. 21: 1323-60.
- 5) Hoffmann R, Plug I, McKee M, Khoshaba B, Westerling R, Looman C, Rey G, Jouglé E, Lang K, Pärna K, Mackenbach JP Innovations in health care and mortality trends from five cancers in seven European countries between 1970 and 2005. *Int J Public Health*, 2014. 59: 341-50
- 6) Nichols, C.R., 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.
- 7) Flechtner, H.H., et al., Quality-of-Life Analysis of the German Prospective Multicentre Trial of Single-cycle Adjuvant BEP Versus Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumours.*EurUrol*, 2016. 69(3): p. 518-25.
- 8) Albers, P., et al., Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J ClinOncol*, 2008. 26(18): p. 2966-72.
- 9) Vaena, D.A., R. Abonour, and L.H. Einhorn, Long-term survival after high-dose salvage chemotherapy for germ cell malignancies with adverse prognostic variables. *J Clin Oncol*, 2003. 21(22): p. 4100-4.
- 10) Feldman, D.R., 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(10): p. 1706-13.
- 11) Adra, N., et al., High-Dose Chemotherapy and Autologous Peripheral-Blood Stem-Cell Transplantation for Relapsed Metastatic Germ Cell Tumors: The Indiana University Experience. *J ClinOncol*, 2017. 35(10): p. 1096-1102.
- 12) Kollmannsberger, C., et al., Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group.*J ClinOncol*, 2004. 22(1): p. 108-14.

05 - RADIOTERAPIA**I. SEMINOMA ESTADIO I**

Más del 85% de los pacientes con seminoma EI, son curados con orquiectomía.

Reciben tratamiento adyuvante aquellos pacientes no complacientes con el seguimiento o que demandan tratamiento por la frecuencia en que deberían controlarse en caso de vigilancia.

La Radioterapia (RT) previene la recaída en más del 95% de los estadios clínicos I ⁽¹⁻²⁾.

Los estudios clínicos contemporáneos a través de la reducción en el tamaño de los campos y menor dosis intentan reducir las complicaciones a largo plazo de la RT (como el desarrollo de neoplasias secundarias). Dentro de este tópico, un estudio poblacional del British Columbia planteó la hipótesis sobre la no disminución de neoplasias secundarias con el uso de quimioterapia (QT) vs RT. Este análisis con seguimiento mediano de 29 años (período analizado 1984-2013), mostró una incidencia de desarrollo de segunda neoplasia a 15 años de 5,9% en el grupo de RT, 8,6% en el grupo de QT y 4,9% en el de vigilancia. A pesar de las limitaciones del estudio (retrospectivo, bajo número de eventos y seguimiento menor en grupo QT y vigilancia), destaca que la RT es equivalente a QT en posibilidad de neoplasias secundarias, siendo el riesgo mayor con ambas modalidades, en el subgrupo de pacientes menores de 45 años al diagnóstico ⁽³⁻⁴⁾.

A. DISEÑO DEL CAMPO DE RADIACIÓN

En pacientes sin antecedentes de cirugía pélvica o escrotal, la irradiación para-aórtica (PA) se puede administrar con campos opuestos ántero-posterior y pósterio-anterior (AP-PA).

Los ganglios paraaórticos son el grupo inicialmente comprometido. Los estudios muestran tasas de recurrencia local y tasas de sobrevida iguales a los campos que incluyen además los ganglios ilíacos ipsilaterales ⁽⁵⁾. En un estudio aleatorizado se evaluó la RT PA sola versus la RT PA con un campo de ganglios linfáticos ilíacos ipsilaterales (dog-leg) ⁽⁶⁾. Las tasas de supervivencia libre de recaída (SLR) y supervivencia global (SG) a cinco años fueron prácticamente idénticas (96.1% para los pacientes que fueron tratados con campo PA vs 96.2% para los pacientes que fueron tratados con un campo dog-leg). Se reportó menor incidencia de efectos adversos agudos y menor incidencia de azoospermia en el grupo del campo limitado a ganglios para-aórticos. Se observó, además, un aumento estadísticamente significativo de leucopenia y diarrea asociadas con la RT campo dog-leg.

La técnica de planificación recomendada es la Radioterapia Conformacional 3D (3D-CRT). Esta técnica de planificación permite el diseño de los límites laterales del campo PA en estructuras vasculares en una Tomografía Computarizada (TC) de planificación sin contraste. La aorta y la vena cava inferior (VCI) se pueden contornear en la TC y se expande un margen de 1.2 a 1.9 cm en la aorta y la VCI para incluir los ganglios para-aórticos, para-cavos, intercavo-aórticos y preaórticos en el volumen target clínico. Respecto a los límites superior e inferior, estudios de mapeo nodal apoyan la colocación del límite superior del campo PA en el borde superior del cuerpo vertebral T12 ⁽⁷⁾ y el inferior en el borde inferior del cuerpo vertebral L5.

La cirugía pélvica ipsilateral (ej. herniorrafia u orquidopexia inguinal) puede alterar el drenaje linfático de los testículos. Como resultado, se ha recomendado la irradiación de los ganglios linfáticos ilíacos e inguinales ipsilaterales, incluida la cicatriz quirúrgica de una cirugía previa, incluso en pacientes en estadio I.

B. DOSIS

Para estadios IA, IB el esquema de dosis de radiación recomendado para pacientes que optan por el tratamiento adyuvante es de una dosis total de 20 Gy en 10 fracciones de 2 Gy durante 2 semanas.

La radiosensibilidad alta de los tumores germinales permite utilizar bajas dosis terapéuticas. El estudio del Medical Research Council sobre tumores germinales seminomatosos mostró que 20 Gy en 10 fracciones diarias de 2 Gy no es inferior a 30 Gy en 15 fracciones diarias de 2 Gy. Se observó mayor astenia en el grupo de mayor dosis (5% vs 20%), y los pacientes en el grupo de baja dosis experimentaron menos letargo y pudieron volver a trabajar más rápidamente ⁽⁸⁾. De igual manera, esquemas de fraccionamiento de 25.5 Gy en 15 fracciones diarias de 1.7 Gy durante 3 semanas, 20 Gy en 10 fracciones diarias de 2 Gy durante 2 semanas dio como resultado una excelente supervivencia y ausencia de recaída, aunque las náuseas ocurrieron con mayor frecuencia cuando se administró una dosis diaria más alta por fracción ⁽⁹⁾.

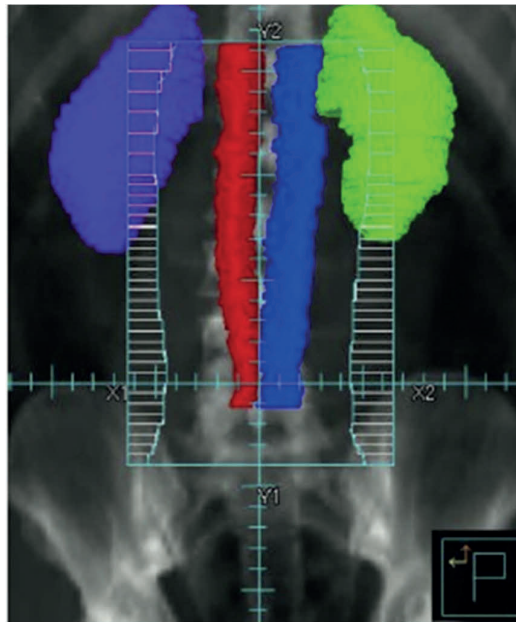


Fig. 1. Vista posterior de los campos paraaórticos. Planificación tomográfica para crear un volumen nodal basado en la anatomía vascular. El borde superior ubicado en la parte superior del cuerpo vertebral T12 y el borde inferior en la parte inferior del cuerpo vertebral L5. (Extraído de Radiotherapy Treatment Planning for Testicular Seminoma ⁽⁷⁾).

II. SEMINOMA ESTADIO II

El 15% de pacientes con seminoma se diagnostican EII en su presentación. El 85% de los pacientes con EII bajo vigilancia permanecerán libres de enfermedad, pero aquellos que recaen durante la vigilancia deben ser tratados como EII inicial.

El tratamiento óptimo para hombres con EII depende de la extensión del compromiso ganglionar particularmente el diámetro máximo de los ganglios positivos. La RT tiene un rol en EII A (ganglios ≤ 2 cm) y EII B no bulky (ganglios < 3 cm). Estos enfoques terapéuticos son consistentes con las guías de la NCCN, ESMO y la conferencia canadiense de tumores de células germinales ⁽¹⁰⁻¹³⁾. La sobrevida a 5 años de pacientes con EII A y B no bulky es $> 90\%$ ⁽¹⁾.

A. DISEÑO DEL CAMPO DE IRRADIACIÓN

Los campos de tratamiento deben incluir los ganglios retroperitoneales e ilíacos ipsilaterales (campo dog-leg modificado). Se debe asegurar la cobertura de los ganglios linfáticos ilíacos comunes, externos e internos proximales ipsilaterales. La aorta y la vena cava inferior (VCI) se deben contornear desde interlínea T10/11 y las arterias y venas ilíacas ipsilaterales hasta la parte superior del acetábulo ^(7, 14). Se expande un margen de 1.2 a 1.9 cm a estas estructuras vasculares. El tumor ganglionar debe ser contorneado con una expansión adecuada.

No es necesario incluir los ganglios linfáticos inguinales o la cicatriz inguinal, al menos que el paciente tenga una historia de cirugía pélvica ipsilateral.

B. DOSIS

En la primera etapa del tratamiento sobre campo PA y linfáticos ilíacos ipsilaterales hasta parte superior del acetábulo, la dosis recomendada es 20-25.5 Gy en fracciones de 1.8 a 2 Gy. La segunda etapa consiste en un boost en fracciones de 1.8 a 2 Gy diarias sobre la enfermedad ganglionar gruesa, hasta una dosis total acumulada de 30 Gy para Estadío IIA y 36 Gy para Estadío IIB ^(12,13).

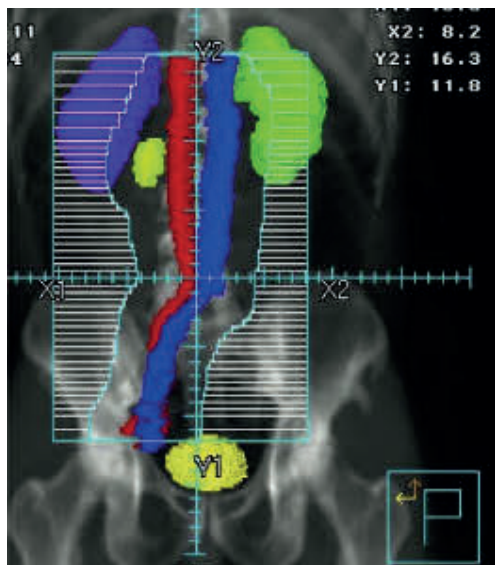


Fig. 2. Vista posterior del campo dog-leg modificado basado en la anatomía nodal. Observar que el borde inferior está en la parte superior del acetábulo. Se muestra una adenopatía lateroaórtica de 3,3 cm. (Extraído de Radiotherapy Treatment Planning for Testicular Seminoma ⁽⁷⁾).

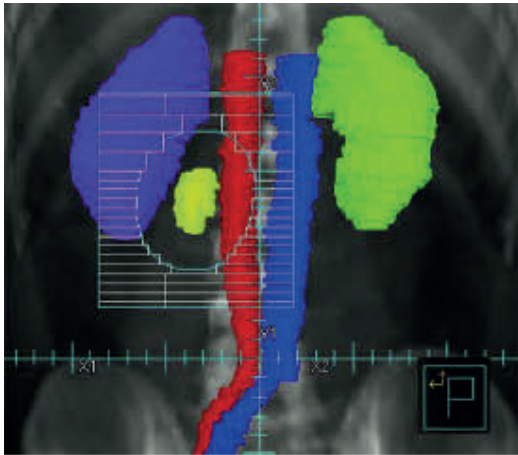


Fig. 3. Vista posterior del campo correspondiente al boost de la adenopatía lateroaórtica de 3,3 cm. (Extraído de Radiotherapy Treatment Planning for Testicular Seminoma ⁽⁷⁾).

III. CONSIDERACIONES GENERALES

- La radioterapia moderna involucra campos más pequeños y dosis más bajas que las utilizadas en el pasado. Cuando es indicada, La radioterapia debe comenzar una vez que la herida por orquiectomía haya sanado completamente.
- Se recomienda una discusión sobre el análisis del semen y el banco de espermatozoides antes de la orquiectomía en pacientes que deseen preservar la fertilidad. Si se desea un banco de espermatozoides, debe realizarse antes de la obtención de imágenes y la administración de terapia adyuvante.
- Los pacientes deben ser simulados con una tomografía sin contraste en posición supina, brazos a los lados como posición de tratamiento. Se puede utilizar dispositivos de inmovilización para asegurar la reproducibilidad diaria.
- Todos los pacientes, con excepción de aquellos que fueron sometidos a orquiectomía bilateral, deben ser tratados con protector escrotal. Esto reduce la dosis suministrada al testículo restante, especialmente en campo dog-leg.
- Los pacientes deben ser tratados con un acelerador lineal de alta energía preferiblemente. No se recomienda la IMRT debido al aumento de dosis integral y la incidencia de tumores secundarios inducidos ⁽¹⁵⁾.
- El tratamiento se debe efectuar 5 días por semana. Los pacientes que pierden una fracción deben ser tratados con la misma dosis total y el mismo tamaño de fracción, extendiendo ligeramente el tiempo total de tratamiento.
- Se recomienda profilaxis antiemética al menos 2 horas antes de cada tratamiento, y algunos casos pueden requerir una dosificación más frecuente ⁽¹⁶⁾.

CITAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Tandstad T, Smaaland R, and Solberg et al. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population based study from the Swedish norwegian testicular cancer group. JCO 2011; 29: 719
- 2) Mead GM, Fossa SD, Oliver RT, Joffe JK, Huddart RA, Roberts JT, Pollock P, Gabe R, Stenning SP, MRC/EORTC seminoma trial collaborators Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. J Natl Cancer Inst. 2011; 103(3):241. Epub 2011 Jan 6.
- 3) Garau B, Pathak R, Sia M et al. The use of chemotherapy instead of radiation therapy does not reduce the incidence of second cancers in survivors of early stage seminoma: A population –based study from British Columbia. 2017 ASTRO Annual Meeting. Genitourinary session. Abst1089.
- 4) Travis L, Fossa S, Schonfeld S et al. Second cancers among 40756 testicular cancer patients: Focus on long term survivors. J Natl C Inst 2005; 97 (18): 1354-1365
- 5) Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Winkler C, Dunst J, Souchon R, Weissbach L, Budach V, Alberti W, Bamberg M, German Testicular cancer study Group (GTCSG). Para-aortic irradiation for stage I testicular seminoma: results of a prospective study in 675 patients. A trial of the German testicular cancer study group (GTCSG). Br J Cancer. 2004; 90(12):2305.
- 6) Fossa SD, Horwich A, Russell JM, Roberts JT, Cullen MH, Hodson NJ, Jones WG, Yosef H, Duchesne GM, Owen JR, Grosch EJ, Chetiyawardana AD, Reed NS, Widmer B, Stenning SP. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. J Clin Oncol. 1999; 17(4):1146.
- 7) Wilder RB, Buyyounouski MK, Efstathiou JA et al. Radiotherapy Treatment Planning for Testicular Seminoma. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2012; 83: 445-452.
- 8) Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Horwich A, Stenning SP. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942. J Clin Oncol. 2005; 23(6):1200.
- 9) Niewald M, Freyd J, Fleckenstein J, et al. Low-dose radiotherapy for Stage I seminoma long-term results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 66:1112-1119.
- 10) Honecker H, Aparicio J, Berney D, et al. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018; 29: 1658–1686.
- 11) Wood L, Kollmannsberger C, Jewett M, Chung P, Hotte S, O'Malley M, Sweet J, Anson-Cartwright L, Winquist E, North S, Tyldesley S, Sturgeon J, Gospodarowicz M, Segal R, Cheng T, Venner P, Moore M, Albers P, Huddart R, Nichols C, Warde P. Canadian consensus guidelines for the management of testicular germ cell cancer. Can Urol Assoc J. 2010; 4(2):e19.
- 12) National Comprehensive Cancer Network guidelines Version 1.2019. Testicular Cancer- Pure Seminoma available online at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular_blocks.pdf
- 13) Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Albers P, et al. 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(9):1377.
- 14) 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): 1101-1106.
- 15) Hall EJ, Wu CS. Radiation induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. IJRO 2003; 56: 83-88.
- 16) Khoo VS, Rainford K, Horwich A, et al. The effect of antiemetics and reduced radiation fields on acute gastrointestinal morbidity of adjuvant radiotherapy in stage I seminoma of the testis: A randomized pilot study. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1997; 9:252-257.

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

I. Introducción:

Los estudios por imágenes **del contenido escrotal, del retroperitoneo y corporales** se han desarrollado notablemente en la última década, la incorporación de nuevas tecnologías ha conducido a lograr mayor seguridad en el diagnóstico, estadificación y seguimiento de los tumores testiculares.

II. Valoración estadificación local:

A. La ultrasonografía (US)

Continúa siendo el método inicial de **elección** en la evaluación escrotal, no obstante no siempre puede lograrse una caracterización segura de las lesiones escrotales sólo con US.

B. La Resonancia Magnética testicular (RMT)

Proporciona gran detalle anatómico y mejor caracterización tisular que la US, resultando particularmente útil en circunstancias donde la **US no es concluyente** o en situaciones de **discordancia clínico-ultrasonográfica**. Estas situaciones representan entre un 5 al 10 % de los casos donde la RM puede contribuir a evitar o reducir procedimientos innecesarios.

C. Requisitos mínimos de los estudios por imágenes

1. Ultrasonografía:

US Testicular

Transductores de 7-10 Mhz.

Evaluación incluyendo modo B (escala de grises) y Doppler color, la exploración debe evaluar ambos testículos en cortes axiales y coronales, ambos epidídimos y conductos inguinales.

Indicaciones:

- Evaluación inicial ante la sospecha clínica de lesión testicular.
- Traumatismo.
- Aumento de Tamaño testicular.

2. Resonancia magnética:

RM Testicular:

Equipo de 1,5 T, bobina de superficie.

Secuencias:

T1 axial, 3-4 mm de espesor de corte.

Difusión/ADC, 3-5 mm de espesor de corte, al menos 3 valores b: 0, 400-500, 800-1000 s/mm².

T2 axial, coronal y sagital, 3-4 mm de espesor de corte.

Dinámico con contraste 3D: 4 mm espesor de corte, 5-7 adquisiciones consecutivas hasta los 5-8 minutos.

Indicaciones:

- Diferenciación de lesiones intratesticulares periféricas de lesiones paratesticulares.
- Diferenciación entre lesiones intratesticulares benignas y malignas, como segunda línea, particularmente cuando la US no es concluyente o resulta discordante con el cuadro clínico.
- Estadificación local cuando se planea cirugías conservadoras.
- Estadificación ganglionar retroperitoneal, torácica y supraclavicular.

III. **Los métodos por imágenes cumplen un rol único en la detección de compromiso ganglionar**

A. **La Tomografía Computada**

Continúa siendo la modalidad de primera **elección** para estadificación y monitoreo de compromiso ganglionar locoregional.

La TC ha mostrado una sensibilidad entre el 70-80% en la caracterización de ganglios retroperitoneales, la seguridad depende del tamaño y forma de los mismos; es recomendable que ganglios con un diámetro mayor entre 8-10 mm sean reportados como sospechosos, especialmente en pacientes de alto riesgo.

B. **La Resonancia Magnética**

Ha demostrado capacidad equivalente a la TC en la detección de nódulos retroperitoneales y puede ser utilizada como método de **segunda línea** en pacientes con contraindicación para uso de contraste iodado, cuando se quiere evitar el uso de altas dosis de radiación en controles seriados o cuando la TC no resulta concluyente.

IV. **La TC es el método más sensible para estudiar el tórax**

Es **recomendada** en todos los pacientes teniendo en cuenta que más del 10% de los pacientes presentan nódulos subpleurales no visibles en RX.

Los nódulos supraclaviculares son mejor evaluados mediante examen físico y luego puede completarse con TC.

A. **Requisitos mínimos de los estudios por imágenes**

1. **Tomografía Computada:**

Equipo: TCH.

Fase sin contraste y Fase portal (70 seg) espesor de corte 5 mm con intervalo de 2, 5 mm.

Puede emplearse sólo fase portal, aunque es recomendable tener al menos un estudio, idealmente el basal con fase sin contraste.

2. **Resonancia Magnética:**

Se recomienda emplear secuencias T2 y Difusión en planos axial y coronal.

3. **Estadificación a Distancia:**

La estadificación inicial debe incluir **TC de tórax, abdomen y pelvis con contraste** empleando sólo fase portal.

La **opción** de realizar **TC de tórax sin contraste y RM de abdomen y pelvis con contraste** ha mostrado resultados similares.

En los casos de pacientes **sintomáticos** o cuando la estirpe tumoral corresponde a un **coriocarcinoma** puede completarse con **TC o RM de encéfalo**.

4. **PET-CT con 18 FDG**

En estadificación inicial: Tumores germinales , cuando la TC no resulta concluyente.

Masas residuales Pos quimioterapia:

Indicada en **seminoma para el seguimiento de masas mayores de 3 cm** (no debe realizarse antes de las 8 semanas de completada la quimioterapia).

Debido a su alto valor predictivo negativo puede evitar terapia adyuvante innecesaria. No está indicado en el seguimiento de tumores no seminomatosos después de quimioterapia.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

I. LAS NEOPLASIAS GERMINALES DEL TESTÍCULO, DE ACUERDO A LA ÚLTIMA CLASIFICACIÓN DE LA OMS REALIZADA EN EL AÑO 2016, SON:

A. TUMORES GERMINALES QUE DERIVAN DE LA NEOPLASIA GERMINAL “IN SITU”

1. *Neoplasia de células germinales no invasora*
 - a. Neoplasia germinal “in situ”
 - b. Formas específicas de neoplasia germinal intratubular
2. *Tumores de un solo tipo histológico (puros)*
 - a. Seminoma
 - b. Seminoma con células del sinciotrofoblasto
3. *Tumores de células germinales no seminomatosos*
 - a. Carcinoma embrionario
 - b. Tumor del seno endodérmico, tipo postpuberal
 - c. Tumores trofoblásticos
 - (1) *Coriocarcinoma*
 - (2) *Tumores trofoblásticos no coriocarcinoma*
 - (a) *Tumor trofoblástico del sitio placentario*
 - (b) *Tumor trofoblástico epiteloide*
 - (c) *Tumor trofoblástico quístico*
 - d. Teratoma de tipo postpuberal
 - e. Teratoma con neoplasia maligna somática
4. *Tumores de células germinales no seminomatosos con más de un tipo histológico*
 - a. Tumor mixto de células germinales
5. *Tumores germinales subtipo desconocido*
 - a. Tumores de células germinales en regresión

B. TUMORES GERMINALES QUE NO ESTÁN RELACIONADOS CON LA NEOPLASIA GERMINAL “IN SITU”

1. Tumor espermatocítico
2. Teratoma, tipo prepuberal
 - a. Quiste dermoide
 - b. Quiste epidermoide

TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO ANATOMÍA PATOLÓGICA

- c. Tumor neuroendocrino bien diferenciado (teratoma monodérmico)
- d. Tumor mixto teratoma y saco vitelino de tipo prepuberal
- e. Tumor del seno endodérmico de tipo prepuberal

C. NEOPLASIA GERMINAL “IN SITU”

Es precursora de neoplasias germinales invasoras. Está compuesta por células de tipo-gonocito con núcleos aumentados de tamaño, hipercromáticos y nucléolo evidente alineadas sobre la membrana basal en el nicho de las espermatogonias.

Inmunohistoquímicamente expresan Fosfatasa Alcalina Placentaria (PLAP) y OCT3/4.

D. SEMINOMA

Es el tumor más frecuente ya sea puro o asociado a otros tipos de neoplasia germinal. Representa el 27-30% de las neoplasias germinales del testículo. El 15-18% contiene células del sincitiotrofoblasto, lo que suele asociarse a leve elevación de la Beta-HCG sérica. El pico de incidencia se encuentra en la 4ª y la 5ª década. Está constituido por células uniformes con núcleo redondo o vesicular con nucléolo prominente y citoplasma claro agrupadas generalmente en nidos rodeados por tabiques con presencia de número variable de linfocitos maduros. Expresan principalmente PLAP, OCT3/4 y CD117.

E. CARCINOMA EMBRIONARIO

Se encuentra más frecuentemente como parte de un tumor germinal mixto. En su forma pura aparece sólo en el 3% de las neoplasias. Las células son grandes con núcleos pleomórficos y numerosos nucléolos irregulares con escaso citoplasma. Presenta diversos patrones de crecimiento: de tipo glandular, papilar, sincicial o sólido. Con inmunohistoquímica se observa expresión de Citoqueratinas, CD30 y OCT3/4.

F. TUMOR DEL SENO ENDODÉRMICO

Se presenta en dos grupos etarios: niños o en postpúberes. En postpúberes está presente en la mitad de los tumores germinales mixtos. En cambio, en niños generalmente es puro. Morfológicamente estos tumores evocan patrones similares a los observados normalmente en el seno endodérmico, alantoides o mesénquima extraembrionario. Expresan característicamente Alfa-Fetoproteína y Glypican3.

G. CORIOCARCINOMA

Está presente en un 10% de los tumores germinales mixtos y menos del 1% aparece como forma pura. Está compuesto por células de tipo citotrofoblasto, tipo sincitiotrofoblasto y de tipo trofoblasto intermedio. El marcador tisular característico es Beta-HCG pero también expresa PLAP, Glypican3, Inhibina y GATA3.

H. TERATOMA

Neoplasia compuesta por tejidos que derivan del ectodermo, mesodermo o endodermo maduros o fetales. No es necesario distinguir si son maduros o inmaduros en el informe de anatomía patológica.

Uno de los cambios de la actual clasificación (OMS; 2016) es discriminar el prepuberal del postpuberal. Este último es considerado una desdiferenciación de otro tumor de células germinales.

Secundariamente en un teratoma puede desarrollarse atipia somática (neoplasias

TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO ANATOMÍA PATOLÓGICA

malignas somáticas) que para ser diagnosticadas deben comprometer por lo menos un campo de bajo aumento (4x) o medir por lo menos 5 mm. Estas neoplasias con mayor frecuencia corresponden a sarcomas.

I. TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES DE TIPO DESCONOCIDO

J. TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES INVOLUTIVO

Tumor que ha sufrido involución parcial o total. Corresponde a un área cicatrizal nodular más o menos bien delimitada con infiltrados inflamatorios, siderófagos y a veces presencia de túbulos adyacentes con NCGIS (Neoplasia de Células Germinales In Situ). Suelen detectarse al estudiar el testículo en casos de tumores de células germinales extragonadales.

II. EL INFORME ANÁATOMO-PATOLÓGICO DEBE INCLUIR:

A. TAMAÑO TUMORAL

B. FOCALIDAD: ÚNICO O MÚLTIPLE.

C. TIPO HISTOLÓGICO (SE DEBE HACER CONSTAR, EN EL CASO DE LOS TUMORES MIXTOS, EL PORCENTAJE DE CADA UNO DE SUS COMPONENTES)

D. PRESENCIA / AUSENCIA DE NCGIS EN PARÉNQUIMA ADYACENTE

E. PRESENCIA / AUSENCIA DE INFILTRACIÓN DE ALBUGÍNEA

F. PRESENCIA /AUSENCIA DE INFILTRACIÓN DE RETE TESTIS Y/O EPIDÍDIMO

G. COMPROMISO DEL CORDÓN ESPERMÁTICO (EMBOLIAS VASCULARES Y/O INFILTRACIÓN DE PARTES BLANDAS)

H. COMPROMISO DE MÁRGENES (FUNICULAR O TEJIDOS ADYACENTES)

I. PRESENCIA/ AUSENCIA DE EMBOLIAS VASCULARES.

**Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades
Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas**

Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento de los Tumores Germinales de Testículo y Extragonadales

Convocadas por la Academia Nacional de Medicina

Asociación Argentina de Oncología Clínica

Asociación Médica Argentina

Federación Argentina de Urología

Instituto de Oncología Ángel H. Roffo

Instituto Nacional del Cáncer (INC)

Sociedad Argentina de Cancerología

Sociedad Argentina de Patología

Sociedad Argentina de Radiología

Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica

Sociedad Argentina de Urología

2019

