

## TUMORES DE CELULAS GERMINALES

***Dra. Carolina Barciocco \*\*\****

***Dr. Mariano Brzezinski \*\****

***Dr. Hernán Cutuli \*\*\****

***Dr. Ricardo Nardone\*\****

***Dr. Federico Ortiz \*\****

***Dr. Chi Liang Tsou \*\****

***Prof. Dr. Héctor Malagrino \****

***\* Jefe Departamento Urología. Área quirúrgica.***

***\*\* Médico Departamento Urología. Área quirúrgica.***

***\*\*\* Médica/o Departamento Clínica Oncológica. Área Médica.***

- **INTRODUCCIÓN**

Los tumores de células germinales (TCG) son los tumores sólidos más frecuente en hombres entre los 20 y 40 años y representan el 2% de todas las neoplasias malignas. Comprenden el 95% de las neoplasias testiculares, surgiendo ocasionalmente en sitios extra gonadales (retroperitoneo, mediastino, glándula pineal).

Han sido asociados como posibles factores de riesgo: antecedentes personales o familiares de tumor germinal, criptorquidia, disgenesia testicular, síndrome de Klinefelter.

Los TCG se clasifican anatómo-patológicamente en SEMINOMA (S) y NO SEMINOMA (NS), estos últimos conformados por asociaciones de los distintos subtipos histológicos conocidos: carcinoma embrionario, corioncarcinoma, saco vitelino, teratoma, o bien cualquiera de estos subtipos puros. Para que los tumores sean clasificados como mixtos, debe estar presente el seminoma. Los TCG NS son clínicamente más agresivos.

Su principal vía de diseminación (80%), es linfática, principalmente retroperitoneal. El 20% restante tiende a diseminarse por vía hemática y raramente la enfermedad es local regional (a excepción de pacientes en quienes la consulta o el diagnóstico se realiza tardíamente o en quienes se realizaron punciones / biopsias trans-escrotales).

Muchos pacientes se presentan con metástasis al momento de la consulta (las más frecuentes ganglionares retroperitoneales) y aun así tienen un elevado porcentaje de curación. La supervivencia de estos pacientes se ha incrementado a partir de la década del '70 y así los TCG se transformaron en los tumores sólidos más curables de los años '90, como resultado del éxito obtenido con los tratamientos multidisciplinarios.

- **CARACTERÍSTICAS SEGÚN ESTIRPE**

Los **seminomas** puros, son tumores radiosensibles, afines a la glucosa marcada, de mejor pronóstico que los no seminomas y solo productores de hcg en un 10 al 15%.

En cambio, los **no seminomas** son tumores diferentes con características propias según la estirpe que presenten.

- **carcinoma embrionario:** forma mas indiferenciada entre los tumores germinales, suelen elevar modestamente los marcadores serológicos, y los mas frecuentemente combinados con la histología tipo teratoma.
- **coriocarcinoma:** son tumores que combinan cito y sinciciotrofoblasto, elevan característicamente la hormona gonadotrofina coriónica, la cual siempre debe ser subunidad beta, para no generar reacción cruzada con las hormonas hipofisarias. Metastatizan por vía hematógica, pueden producir metástasis sangrantes y son neurotrópicos.

Es importante tener en cuenta que existe una presentación agresiva de los coriocarcinomas que incluye, metástasis pulmonares multiples, hemóptisis, elevación de HCG por encima de 50000 miU/ml, Tirotoxicosis, por la similitud de la HCG con la tirotrófina (TSH), sangrado tumoral a nivel pelviano, abdominal o incluso intracraneal.

- tumores de **saco vitelino o seno endodérmico** son tumores agresivos, productores característicamente de alfafetoproteína, habitualmente se presentan de manera combinada con otras neoplasias germinales a nivel gonadal, y son los que más frecuentemente se presentan a nivel mediastinal como sitio primario cuando son puros.
- **teratoma:** provienen de células germinales pluripotentes y característicamente presentan al menos células somáticas provenientes de las capas germinales originarias (ectodermo, endodermo, mesodermo). Solo 2 al 3% se presentan como histología única, sin otras estirpes germinales. Las formas inmaduras presentan diferenciación parcial de tejidos, y los maduros diferenciación terminal de órgano.

- **DIAGNOSTICO**

Masa testicular y sensación de pesadez o dolor, son la forma de presentación más frecuente. Ante la sospecha semiológica o ecográfica de un tumor de testículo, debe realizarse extracción de sangre para el estudio de marcadores y sin esperar el resultado, se efectúa la exploración quirúrgica.

La misma debe realizarse siempre por vía inguinal con clampeo del cordón.

Está contraindicada la vía escrotal y la punción biopsia en cualquiera de sus formas.

La biopsia por congelación, en el IOAR se realiza sistemáticamente en todos los casos. Confirmado el tumor, se completa la ligadura alta del cordón a nivel del anillo inguinal profundo y se efectúa la orquido-funculectomía.

Una vez orquiectomizado el paciente, es menester que el informe anatómo-patológico incluya los siguientes datos, cruciales a la hora de definir un pronóstico y ulterior tratamiento de ser necesario

- Tamaño tumoral
- Tipo histológico (expresando en el caso de tumores mixtos el porcentaje de cada uno de los componentes)
- Presencia / ausencia de NITG (neoplasia intratubular germinal) en el parénquima adyacente
- Presencia / ausencia de infiltración de albugínea
- Presencia / ausencia de infiltración de rete testis y epidídimo
- Compromiso del cordón espermático (embolias vasculares y/o infiltración de partes blandas)

Los **marcadores séricos** que evaluar son:

- **Alfafetoproteína (AFP)**, vida media 5 a 7 días
- **LDH**
- **Subunidad beta de Gonadotrofina Coriónica (BHCG)**, vida media 1 a 3 días.

Estos marcadores tumorales, son críticos en el diagnóstico, pronóstico y determinantes en la respuesta al tratamiento. Por lo que se deben obtener antes, durante y luego de finalizado el tratamiento, así como en el seguimiento.

La **AFP** es producida por células de tumor NS, aquellas de carcinoma embrionario. Cuando un paciente con diagnóstico histológico de S puro presenta elevación de este marcador, se asume que tiene focos no detectables de tumor NS siendo por lo tanto un "NS". Debe ser considerado y tratado conforme a este diagnóstico, dado que se lo considera como subdiagnosticado desde el punto de vista anatomopatológico.

La **BHCG** puede presentar dosajes falso positivos en hipogonadismo y consumo de marihuana. Un 10% de S puros pueden presentar elevación de este marcador, en tanto la anatomía patológica no identificara elementos de sincicio y citotrofoblasto, deben continuar siendo considerados S puros.

- **ESTADIFICACIÓN**

- Dosaje de Marcadores tumorales
- Tomografía Axial Computada (TAC) de tórax abdomen y pelvis con contraste oral y endovenoso, preferentemente no iónico.
- Resonancia Magnética Nuclear (RMN), equivalente a la TC para adenopatías pelvianas y abdominales, en manos experimentadas y no irradia al paciente, menos sensible para metástasis pulmonares.
- Evaluación de SNC: en un paciente con múltiples metástasis pulmonares y/o la BHCG > 10000 U, realizar TAC o RM SNC.
- El PET TC no debe ser rutinariamente incluido en la estadificación inicial

Contamos con la estadificación usando el sistema **TNM** (7th Edition (2010) of the AJCC Cancer Staging Manager) que en este caso ha incluido en la misma un parámetro adicional: “**S**” (por marcadores sericos), señalando la importancia de los mismos a la hora de estadificar un paciente, en el cual los marcadores pueden ser el único factor alterado.

Hay una clasificación adicional de mucha utilidad, que ha sido elaborado en forma conjunta por los centros de mayor experiencia en el tratamiento de este tipo de tumores, con la idea de homogeneizar criterios pronósticos y terapéuticos. Es la **CLASIFICACION DE RIESGO de la International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG)**. (JCO. 1997; 15:594–603).

A los fines pronósticos y terapéuticos, para **Enfermedad Avanzada**, tanto se tratará de un NS como S, se recomienda el uso de esta última clasificación. La misma reconoce tres situaciones:

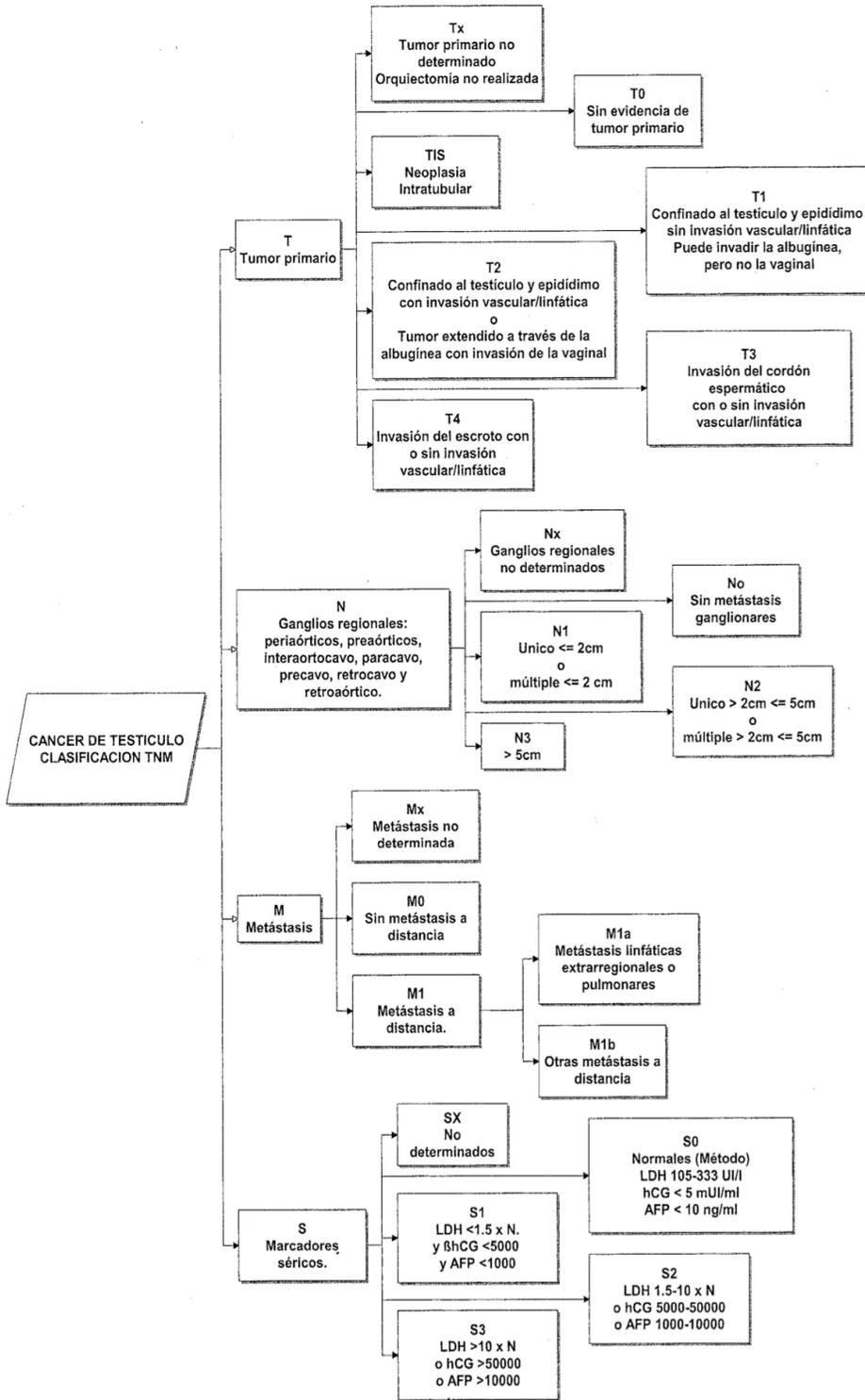
- pronóstico **favorable** (Buen Pronóstico/ LowRisk)
- pronóstico **Intermedio** (IntermediateRisk)
- pronóstico **desfavorable** (Mal Pronóstico/High o PoorRisk), en esta categoría, solo se incluyen NS, no habiendo S de mal pronóstico.

Los parámetros que considera esta clasificación son, para

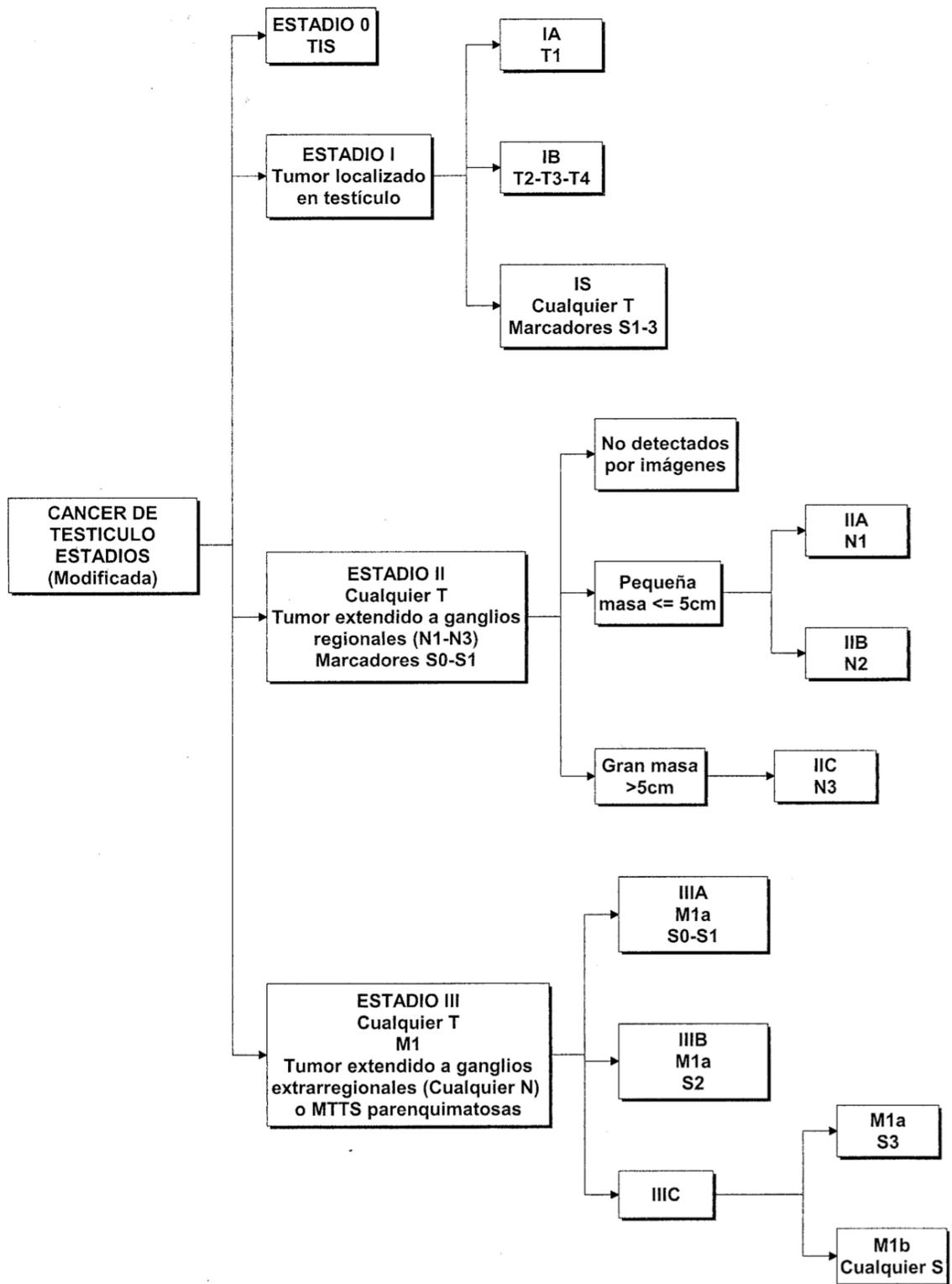
- **NS.** origen del tumor primario (gonadal o no gonadal), sitio de metástasis (pulmonares vs no pulmonares) y el nivel de los marcadores séricos (S1, S2 o S3 de TNM)\*.
- **S.** sólo se tiene en cuenta el sitio de metástasis (pulmonares vs no pulmonares)

\*Los valores de marcadores utilizados para la clasificación son los obtenidos post orquiectomía. Cabe aclarar en cuanto a la LDH debe ser mayor a 3 veces por encima del 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

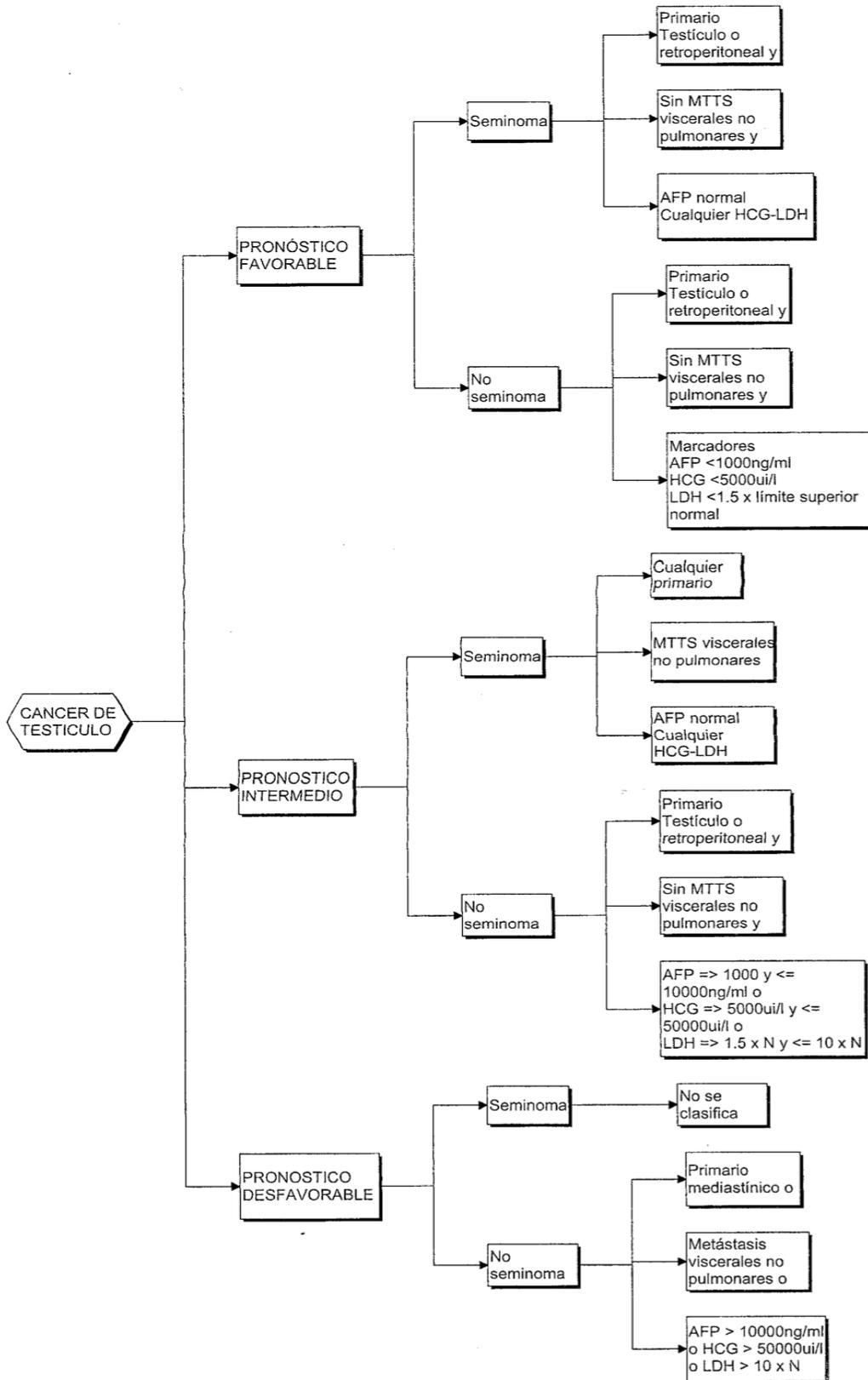
# CLASIFICACION TNM 2010.AJCC CancerStaging



## CLASIFICACION TNM MODIFICADA







**CLASIFICACIÓN DE RIESGO**

- **TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS INICIALES (E I / E II)**

Considerando que un alto porcentaje de pacientes con tumores de testículo tienen recuento bajo de espermatozoides, que cualquiera de los tratamientos requeridos, desde la orquiectomía, siguiendo por una eventual cirugía retroperitoneal, la radioterapia o la quimioterapia pueden aun deteriorar más esta condición, se debe recomendar a los pacientes la criopreservación de espermatozoides y registrarlo en la historia clínica.

- **SEMINOMA**

- **Estadíos IA y IB**

Las opciones post orquiectomía son:

- Vigilancia (preferido)
- Radioterapia
- Quimioterapia primaria: carboplatino AUC 7 x 1 o 2 ciclos.

Como probables factores de riesgo para recaída se consideran:

- Tamaño tumoral >4cm
- Invasión de rete testis

En ausencia de factores de riesgo el paciente sería colocado en un protocolo de **vigilancia**, siempre que tuviere **posibilidades de adherencia estricta al mismo**.

Si debido a riesgo aumentado de recaída, se optara por **Radioterapia**, se realiza radioterapia externa con dosis de 2500 cGy en retroperitoneo y en caso de cirugía previa escrotal, biopsia diferida o antecedentes de descenso testicular, debe contemplarse la radioterapia de los ganglios ilioinguinales ipsilaterales.

En caso de optar por quimioterapia se realiza **carboplatino** x 1 o 2 ciclos (demostró en comparación con RT menor incidencia de 2das neoplasias germinales contralaterales)

- **Estadio IIA y IIB**

Los pacientes con estadios IIA-B (metástasis infra-hiliar a pequeña masa  $\leq$  a 5cm), se subdividen en dos grupos:

- < 3 cm
- $\geq$  3 cm

Los menores de 3cm, se tratan con radioterapia externa, 2500 cGy en retroperitoneo, incluyendo ganglios iliacos ipsilaterales, con el agregado de un BOOST (refuerzo) de 1000 cGy en las áreas comprometidas.

En los mayores o iguales a 3 cm, la recomendación es la quimioterapia (BEP\* x 3 ciclos) dado que la irradiación de estas masas se acompaña de mayor toxicidad sobre

los tejidos vecinos, como así también un mayor riesgo de recaída en el campo perimetral por presencia de micro metástasis.

En caso de cirugía previa escrotal, biopsia diferida o antecedentes de descenso testicular, debe contemplarse la radioterapia de los ganglios ilioinguinales ipsilaterales.

**\*BEP.** Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup>+Etoposido 100 mg/m<sup>2</sup> d1-5+Bleomicina 30 mg/semanal cada 21 días.

- **Estadío IIC y III**

Tanto en el E IIC (metástasis infrahiliar >5 cm) como en el E III (enfermedad ganglionar suprahiliar o parenquimatosa), se realiza tratamiento sistémico. El esquema elegido es la asociación referida anteriormente (BEP) y el número de ciclos a ser administrado, dependerá del riesgo definido según la IGCCCG.

Los S pueden presentar una Respuesta Completa (RC) a la quimioterapia o bien presentar masas residuales (MR) luego de la misma. Según haya o no MR será la conducta que adoptarse.

- Sin MR: control
- MR < 3 cm control, las mismas pueden reflejar fibrosis post tratamiento e ir reduciéndose con el tiempo.
- MR > 3cm con marcadores séricos normales, se recomienda PET TC no antes de 6 semanas de finalizada la quimioterapia.  
Si el mismo fuera **negativo**, puede indicarse seguimiento por imágenes ( se establece un período de observación de 3 meses, si la MR permanece sin cambios, o se reduce, pasa a control).

En caso de **persistencia de las MR** el paciente debe ser evaluado por un equipo multidisciplinario y considerarse la cirugía de rescate dado el riesgo de enfermedad persistente o sub-diagnóstico del tumor inicial (ver que se trate de un NS en lugar de un S). En caso de realizarse rescate quirúrgico, la conducta ulterior estará en función del resultado anatomo-patológico.

Se debe tener en cuenta que la cirugía de las MR en los seminomas es más compleja que en los NS, por la presencia de adherencias firmes generadas post quimioterapia.

En el caso que las MR experimenten crecimiento, deben tenerse en consideración opciones tales como quimioterapia o cirugía de rescate

Frente a un PET/TC **positivo**, considerar quimioterapia de segunda línea y eventual rescate quirúrgico.

- **NO SEMINOMA**
- **EIA**

## Factores de riesgo a tener en consideración

- Invasión vasculo-linfática positiva (IVL)

Se consideraba además previamente la presencia de carcinoma embrionario y su porcentaje. sin embargo, un reciente estudio demuestra que las embolias vasculolinfáticas aumentan el riesgo de recaída, sin modificarse por otros factores de riesgo.

Si bien la presencia de teratoma en la pieza de orquiectomía no es un factor de riesgo en si mismo, es importante en el momento de definir la terapia adjunta a seguir en pacientes con mala adherencia al seguimiento.

## Propuestas disponibles

- Vigilancia
- Quimioterapia Primaria
- Linfadenectomía de estadificación (Teratoma)

**Pacientes sin factores de riesgo**, pueden realizar **Vigilancia**, preferentemente aquellos con adherencia a controles y acceso a estudios complementarios con la periodicidad requerida.

En el IOAHR otorgamos valor también al porcentaje de carcinoma embrionario, en pacientes que consideramos poco adherentes al seguimiento.

Si el paciente tuviera factores de riesgo, podría proponerse Quimioterapia Primaria (BEP x 1 ciclo) o bien Vigilancia, asumiendo que el paciente podría tener un riesgo mayor de recaída y frente a la misma un requerimiento de mayor numero de ciclos de quimioterapia (BEP x 3 ciclos).

También podrá proponerse la Linfadenectomía de estadificación, la cual confirmaría fehacientemente si el paciente es portador de un E Ip o bien de un E II, caso este último en el que podría ser candidato a Quimioterapia Adyuvante (BEP x 2 ciclos).

El grupo de pacientes que presenta Teratoma en el tumor primario constituye el grupo en quien la estadificación ganglionar del retroperitoneo seria de utilidad dado el riesgo de presencia de dichas células a ese nivel, y su conocida quimioresistencia.

## ❖ TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS AVANZADOS (S Y NS)

### • PRIMERA LINEA DE QUIMIOTERAPIA

El tratamiento de primera línea es habitualmente la asociación referida anteriormente como **BEP**, según el paciente fuera clasificado como de **Buen Pronóstico o Bajo Riesgo de Recaída** o de **Pronóstico Intermedio y Mal Pronóstico o Alto Riesgo de Recaída**, se define la extensión del mismo.

- Buen Pronóstico: BEP 3 o EP 4
- Pronóstico Intermedio o Malo: BEP 4 o VIP 4 (en pacientes con contraindicación para recibir bleomicina)

Como respuestas favorables al tratamiento, el paciente puede presentar

- RC por marcadores e imágenes
- RC por marcadores con MR en imágenes

En **pacientes en RC por marcadores e imágenes**, la indicación es el **control estricto**.

Si el paciente presentara una **RC por marcadores, pero persistieran MR post quimioterapia**, debe ser evaluada la resección quirúrgica de las mismas en el paciente con diagnóstico de NS, y particularmente en quienes el tumor primario presentara Teratoma. Las consideraciones con respecto a MR en S han sido realizadas anteriormente.

### • RESCATE QUIRURGICO DE MR

En relación con la MR, la cirugía de rescate puede lograr su:

- Resección Completa
- Resección Incompleta (factor de mal pronóstico)

El hallazgo de la anatomía patológica puede revelar fibrosis, necrosis, teratoma o bien tumor viable. En el caso de una resección completa de las primeras tres alternativas, el paciente puede ser ingresado a control.

Si la resección completa presentara tumor viable, podría discutirse la indicación de dos ciclos adicionales de la misma quimioterapia que logro la respuesta, dado que hay trabajos controvertidos en cuanto a la necesidad de la misma, considerándose el valor terapéutico de la cirugía en sí misma.

No debe subestimarse la importancia del rescate completo, este es un factor pronostico independiente, el primer rescate es el MAS importante. En el IOAR se realiza la linfadenectomía extendida en todos los rescates de masa.

El paciente que persistiere con elevación de marcadores tumorales, o bien en quien los mismos progresaren, es candidato a una **SEGUNDA LINEA** de tratamiento, también llamada **QUIMIOTERAPIA DE RESCATE**.

- **QUIMIOTERAPIA DE RESCATE (SEGUNDA LINEA)**

Las drogas de rescate utilizadas con mayor frecuencia son la **IFOSFAMIDA** y el **PACLITAXEL** en combinación con el **CISPLATINO (TIP)**. El número estándar de ciclos recomendado es de cuatro cuando se utilizan dosis convencionales.

En esta situación de la enfermedad, las **ALTAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA CON TRASPLANTE AUTOLOGO DE MEDULA OSEA** han demostrado ser de utilidad, siendo la Segunda o Tercera línea de quimioterapia, las situaciones en las cuales las mismas deben considerarse.

En caso de planificarse este tipo de tratamiento, debe ser considerado desde el inicio al diseñarse la estrategia terapéutica, dado que se procederá a una inducción con 2 ciclos y luego a un tándem de quimioterapia a altas dosis, y el timing del tratamiento es crucial, debiendo sostenerse la intensidad de dosis.

Los siguientes son **factores favorables** a tener en cuenta a la hora de elegir el esquema de quimioterapia más adecuado en pacientes recaídos o progresados:

- Tumor primario testicular
- Respuesta completa a primera línea de quimioterapia
- Bajos niveles de marcadores post-orquiectomía
- Bajo volumen de enfermedad

En tanto que son **factores adversos**, los opuestos

- Tumor primario extragonadal
- Respuesta incompleta a primera línea de tratamiento
- Elevación de marcadores séricos intra quimioterapia de primera línea
- Resistencia o refractariedad a Cisplatino

Llamamos **refractariedad absoluta**, a la progresión intra-tratamiento a dosis estándar; y **refractariedad**, a la recaída dentro de las 4 semanas de haber finalizado la terapia de primera línea

- Alto tenor inicial de marcadores tumorales
- Alto volumen de enfermedad sistémica.

Las Altas Dosis de quimioterapia, luego de tratamiento sistémico de rescate en segunda o tercera línea han demostrado incrementar el porcentaje de pacientes que presentan remisiones duraderas de la enfermedad (vs. curación) considerando que estos

pacientes albergan resistencia a las dosis convencionales, esta propuesta de tratamiento apunta a su reversión.

En el IOAHR, en primera línea de tratamiento utilizamos el esquema BEP (eventualmente EP si el paciente tiene contraindicación para Bleomicina) por 3 ó 4 ciclos según el riesgo. (Clasificación IGCCG)

Para aquellos candidatos a una segunda línea, se debe discutir cada paciente en particular, teniendo en cuenta los factores de riesgo de recaída y la respuesta a esquemas previos de quimioterapia. En caso de considerarse las altas dosis, su inclusión en la estrategia debe tenerse en cuenta desde el inicio como ya fuera mencionado.

En caso de optarse por altas dosis, consideramos el **esquema TI-CE**, que consiste en movilización de células progenitoras con ifósfamida, paclitaxel y factores estimulantes de colonias, para luego realizar altas dosis (en centros de trasplante) de carboplatino y etopósido y posterior infusión de las células recolectadas.

Pese a la alta tasa de curaciones lograda en esta patología, existe un grupo de pacientes considerados incurables, en quienes los regímenes serán predominantemente paliativos.

*Drogas que considerar serían:* oxaliplatino, gemcitabine (GEMOX), paclitaxel, etopósido oral. Pese a su carácter paliativo, se han observado respuestas en bajos porcentajes en estos pacientes.

#### ❖ SITUACIONES ESPECIALES

##### • RECAÍDAS TARDÍAS

Por definición, son aquellas que se presentan superados los 2 primeros años de seguimiento, pudiendo incluso hacerlo hasta décadas más tarde. Se caracterizan por su lento crecimiento y la resistencia a la quimioterapia.

Si bien debe en ellos evaluarse la posibilidad de rescate con tratamiento sistémico, debe considerarse siempre la posibilidad de resección quirúrgica, siendo esta la modalidad de tratamiento más importante en este tipo de recurrencias dada su quimio-resistencia, y la alta chance de diagnóstico de teratoma en las mismas.

##### • MALIGNIZACIÓN DE TERATOMA RESIDUAL

Esta situación debe ser sospechada en caso de enfermedad no respondedora a quimioterapia basada en platino o en caso de crecimiento de masa tumoral, no acompañado por elevación de marcadores séricos durante la quimioterapia.

Si la enfermedad estuviera localizada y fuera resecable, la resección completa sería la opción más adecuada (rescate de desesperación), En caso de resección incompleta o irreseabilidad, la elección del esquema quimioterápico, sería acorde a la histología presente.

Se refuerza en esta instancia, de ser posible el rol de la cirugía, habida cuenta de la resistencia al tratamiento sistémico, de esta condición de la enfermedad, aun cuando se seleccionará el tratamiento en función del subtipo histológico diagnosticado.

- **CRECIMIENTO DE TERATOMA RESIDUAL**

Situación conocida como “ **growing teratoma síndrome**”, para cuyo diagnóstico se deben reunir los siguientes requisitos:

- Historia de TGG NS.
- Normalización de marcadores biológicos post quimioterapia
- Aumento de tamaño de las MR con patrón quístico en imágenes y posterior confirmación anátomo-patológica de teratoma quístico, mediante cirugía de rescate.

La resolución de esta entidad es exclusivamente quirúrgica.

- **METASTASIS CEREBRALES**

La conducta depende del tipo de presentación clínica

- Al diagnóstico: quimioterapia inicial y en caso de enfermedad residual y dependiendo de su volumen, radiocirugía o cirugía. Radioterapia si fueran múltiples
- Recurrencia en cerebro sin evidencia de enfermedad sistémica, según su forma de presentación considerar: radiocirugía, cirugía o RT.
- Recurrencia SNC y sistémica, la quimioterapia tiene el rol principal y las opciones previamente mencionadas se tendrían en cuenta en el momento de evaluar enfermedad residual.

- **CONSIDERACIONES CON RESPECTO AL TRATAMIENTO LOS TCG**

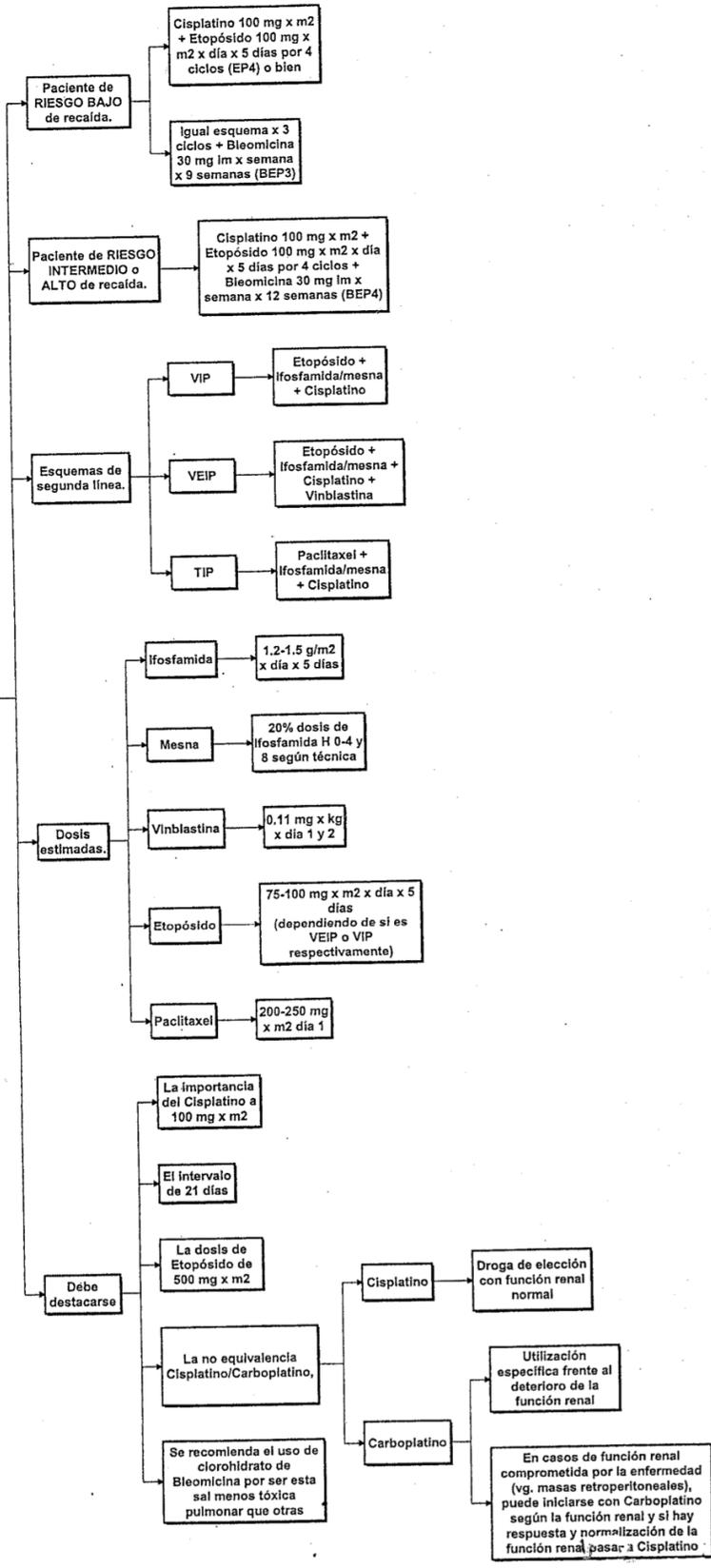
- El tratamiento debe ser suministrado por Especialistas Certificados.
- Si por algún motivo el paciente no pudiera ser ajustado a las recomendaciones, se sugiere su derivación a un Centro Especializado.
- Es crucial a la obtención de la respuesta preservar las dosis recomendadas y la intensidad de dosis
- No subestimar el rescate de MR completo, inclusive con resección de órganos o estructuras vasculares. En estos casos deben ser intervenidos en centros de alto volumen o con cirujanos con experiencia en esta patología. El primer rescate quirúrgico es el más importante.
- Un equipo multidisciplinario es requerido a la hora de evaluar las conductas a seguir.

- **SEGUIMIENTO**

El seguimiento de los TCG está discutido en cuanto a su frecuencia. La misma varía según que el tumor sea NS o S y debe ser mayor cuanto más alto es el estadio.

Cuando se utiliza un protocolo de vigilancia, la frecuencia de los controles debe ser mayor que cuando se ha realizado el tratamiento pautado y más aún ante la existencia de factores pronósticos negativos (elementos embrionarios, invasión vascular o linfática, invasión de albugínea o epidídimo, presencia de corioncarinoma)

**QUIMIOTERAPIA**



En el cuadro siguiente se presenta un algoritmo sugerido de seguimiento.

FRECUENCIA CADA		SEMINOMA		NO SEMINOMA	
		TRATADO CON RADIOTERAPIA	ESTADIO I CLINICO	ESTADIO I PATOLOGICO	ESTADIOS ALTOS Remisión completa
AÑO 1	MES		Clínica Marcadores		Clínica Marcadores
	2 MESES		TAC		
	3 MESES	Clínica Marcadores Rx. Tórax		Clínica Marcadores Rx. Tórax	TAC
	6 MESES	TAC		TAC	
AÑO 2	2 MESES		Clínica Marcadores		Clínica Marcadores
	3 MESES		TAC		
	4 MESES				TAC
	6 MESES	Clínica Marcadores Rx. Tórax			
	ANUAL	TAC		Clínica Marcadores TAC	
AÑO 3 A 5	4 MESES				Clínica Marcadores
	6 MESES		Clínica Marcadores TAC		TAC
	ANUAL	Clínica Marcadores TAC		Clínica Marcadores TAC	
AÑO 6 A 10	ANUAL	Clínica Marcadores TAC	Clínica Marcadores TAC	Clínica Marcadores TAC	Clínica Marcadores TAC

TAC: TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA DE TORAX, ABDOMEN Y PELVIS

## Bibliografía recomendada.

1. Saxman, S.B., C.R. Nichols, and L.H. Einhorn, *Salvage chemotherapy in patients with extragonadal non seminomatous germ cell tumors: the Indiana University experience*. J Clin Oncol, 1994. **12**(7): p. 1390-3.
2. Hanna, N.H. and L.H. Einhorn, *Testicular cancer--discoveries and updates*. N Engl J Med, 2014. **371**(21): p. 2005-16.
3. Dwivedi, R., L.H. Einhorn, and J.H. Pratt, *Coarctation of the aorta*. Cardiol Rev, 2002. **10**(4): p. 196.
4. Williamson, S.R., et al., *The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel*. Histopathology, 2017. **70**(3): p. 335-346.
5. Geurts van Kessel, A., et al., *Chromosome 12q heterozygosity is retained in i(12p)-positive testicular germ cell tumor cells*. Cancer Genet Cytogenet, 1989. **40**(1): p. 129-34.
6. Rapley, E.A. and K.L. Nathanson, *Predisposition alleles for Testicular Germ Cell Tumour*. Curr Opin Genet Dev, 2010. **20**(3): p. 225-30.
7. DeVita, H., and Rosenberg's, *Cancer Principles and Practice of Oncology 10th Edition*. 2014.
8. Lempiainen, A., et al., *Expression of human chorionic gonadotropin in testicular germ cell tumors*. Urol Oncol, 2014. **32**(5): p. 727-34.
9. Nazeer, T., et al., *Histologically pure seminoma with elevated alpha-fetoprotein: a clinicopathologic study of ten cases*. Oncol Rep, 1998. **5**(6): p. 1425-9.
10. Alvarado-Cabrero, I., N. Hernandez-Toriz, and G.P. Paner, *Clinicopathologic analysis of choriocarcinoma as a pure or predominant component of germ cell tumor of the testis*. Am J Surg Pathol, 2014. **38**(1): p. 111-8.
11. *International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers*. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. J Clin Oncol, 1997. **15**(2): p. 594-603.
12. Kondagunta, G.V., 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**(27): p. 6549-55.
13. 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): p. 1287-93.
14. Aparicio, J., 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): p. 8717-23.
15. Fischer, S., et al., *Outcome of Men with Relapse After Adjuvant Carboplatin for Clinical Stage I Seminoma*. J Clin Oncol, 2017. **35**(2): p. 194-200.

16. van de Wetering, R.A.W., et al., *Controversies in the Management of Clinical Stage I Seminoma: Carboplatin a Decade in-Time to Start Backing Out*. J Clin Oncol, 2018. **36**(9): p. 837-840.
17. Warde, P., et al., *Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis*. J Clin Oncol, 2002. **20**(22): p. 4448-52.
18. Tandstad, T., et al., *Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA)*. Ann Oncol, 2016. **27**(7): p. 1299-304.
19. Mortensen, M.S., et al., *Surveillance versus adjuvant radiotherapy for patients with high-risk stage I seminoma*. Cancer, 2017. **123**(7): p. 1212-1218.
20. Classen, J., et al., *Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial*. J Clin Oncol, 2003. **21**(6): p. 1101-6.
21. Garcia-del-Muro, X., 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): p. 5416-21.
22. Tandstad, T., et al., *Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group*. J Clin Oncol, 2011. **29**(6): p. 719-25.
23. Tandstad, T., et al., *One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group*. Ann Oncol, 2014. **25**(11): p. 2167-72.
24. 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*. Eur Urol, 2016. **69**(3): p. 518-25.
25. 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 Clin Oncol, 2008. **26**(18): p. 2966-72.
26. Rabbani, F., et al., *Low-volume nodal metastases detected at retroperitoneal lymphadenectomy for testicular cancer: pattern and prognostic factors for relapse*. J Clin Oncol, 2001. **19**(7): p. 2020-5.
27. Bosl, G.J. and R.J. Motzer, *Testicular germ-cell cancer*. N Engl J Med, 1997. **337**(4): p. 242-53.
28. Williams, S.D., et al., *Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide*. N Engl J Med, 1987. **316**(23): p. 1435-40.
29. Kesler, K.A., et al., *A 25-year single institution experience with surgery for primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors*. Ann Thorac Surg, 2008. **85**(2): p. 371-8.
30. Albers, P., et al., *Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers*. J Urol, 2000. **164**(2): p. 381-4.

31. Malagrino, Hector; Brzezinski, Mariano; Taype, Xavier; Pasik, Leonardo; Gorostidy, Susana; Casabé, Alberto *Rescate retroperitoneal en tumores de testículo*. Revista Argentina de Urología, 2008. **73**: p. 76-84.
32. 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.
33. 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.
34. 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 Clin Oncol, 2017. **35**(10): p. 1096-1102.
35. 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 Clin Oncol, 2004. **22**(1): p. 108-14.
  
36. Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento de Los Tumores Germinales de Testículo y Extragenadales 2007.
37. Interdisciplinary evidence-based recommendations for the follow-up of testicular cancer patients: a joint effort. SWISS MED WKLY 2010; 140(25–26):356–369.
38. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of adult testicular germ cell tumours. A national clinical guideline. March 2011.
39. National Comprehensive Cancer Network Guidelines 2014.
40. European Society for Medical Oncology, 2013.