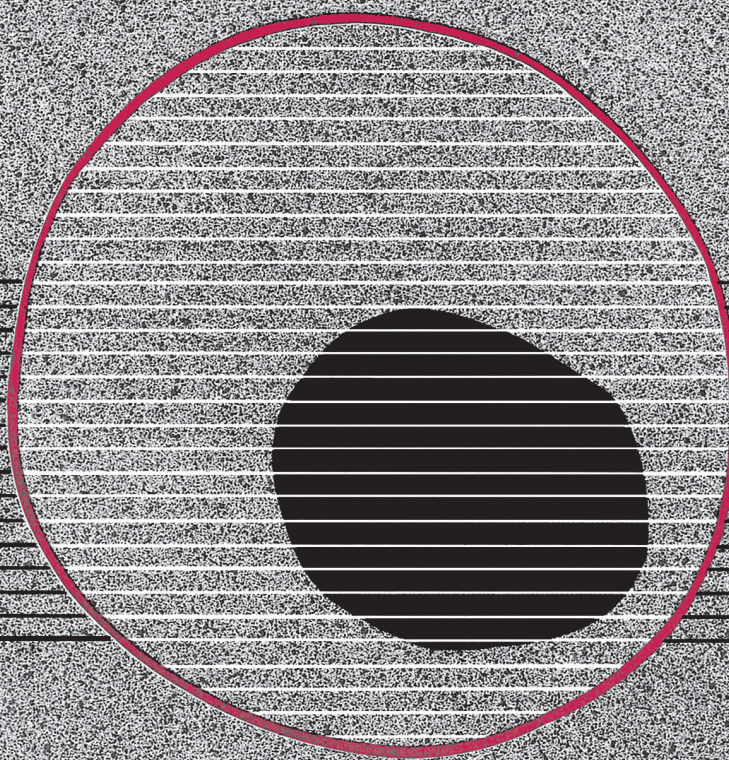


revisiones en

CANCER

TUMORES GERMINALES

VOL. 24, NÚM. 3, 2010



ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

principios, métodos, gestión
y práctica clínica

Editor coordinador: Felipe A. Calvo

Coeditores: Albert Biete, Vicente Pedraza, Jordi Giralt, Manuel de las Heras



- Más de 100 autores
- Más de 1.500 páginas
- Múltiples imágenes
- 215 x 275 mm
- Encuadernación de lujo

310 €

Para pedidos envíe esta tarjeta a:



Castelló, 128, 1º
Tel.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
28006 Madrid
e-mail: pedidos@grupoaran.com
www.grupoaran.com

Deseo recibir ejemplares

Apellidos y nombre

Dirección

Población y provincia..... C. P.

Teléfono Fax

e-mail.....

Especialidad.....

Centro de trabajo.....

Forma de pago: Contra reembolso Talón

revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2010. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.

Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

CANCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- | | |
|---|-------|
| <input type="checkbox"/> MIR y Estudiantes*: | 48 € |
| <input type="checkbox"/> Médicos Especialistas: | 72 € |
| <input type="checkbox"/> Organismos y Empresas: | 115 € |
| <input type="checkbox"/> Extranjeros (zona Euro): | 282 € |
| <input type="checkbox"/> Resto de países: | 383 € |

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2010

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____
Dirección _____
Tel. _____ E-mail: _____
Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____
Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A:

revisiones en

CANCER

(6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
- Mediante talón n.º _____ que adjunto
- Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en **CANCER**

BANCO/CAJA _____
DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____
TITULAR DE LA CUENTA _____
CÓDIGO C/C.: BANCO SUCURSAL D.C. N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma) _____ de _____ de 20 _____

DOCUMENTO PARA EL BANCO



Más información o envíos a:

Castelló, 128 - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 24

NÚM. 3

Editorial: Ítaca en el horizonte...	
J. R. Germà Lluch	95
Grupo Español de Tratamiento de los Tumores Germinales (Grupo Germinal Oncológico, GG)	
J. Aparicio Urtasun, J. P. Maroto Rey, J. R. Germà Lluch	96
Tratamiento quirúrgico de los tumores testiculares	
R. Llarena Ibaguren	102
Seminoma	
M. Ochoa de Oiza, J. Martín Liberal, X. García del Muro Solans	111
Tratamiento inicial de los tumores germinales no seminoma	
J. A. Arranz Arijá, R. González Beca, C. López López, P. Sabin Domínguez, A. Soria Lovelle	118
Tratamiento de los tumores germinales testiculares no seminomatosos en recaída o refractarios	
B. García Paredes, J. Sastre Valera	124

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 24

No. 3

Editorial: Itaca on the horizon... J. R. Germà Lluch	95
Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group (SGCCCG) J. Aparicio Urtasun, J. P. Maroto Rey, J. R. Germà Lluch	96
Surgical treatment of the tumors testis R. Llarena Ibarguren	102
Seminoma M. Ochoa de Oiza, J. Martín Liberal, X. García del Muro Solans	111
Initial treatment of non-seminomatous germ cell tumors J. A. Arranz Arija, R. González Beca, C. López López, P. Sabin Domínguez, A. Soria Lovelle	118
Treatment of refractory or relapsed nonseminomatous germ cell tumours of the testis B. García Paredes, J. Sastre Valera	124

Ítaca en el horizonte...

J. R. GERMÀ LLUCH

*Presidente del Grupo Germinal Español. Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran i Reynals.
L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona*

*Aunque la halles pobre, Ítaca no te ha engañado.
Así, sabio como te has vuelto, con tanta experiencia,
entenderás ya qué significan las Ítacas.*

Kavafis

Parece mentira que hayan transcurrido 16 años desde que en marzo de 1994 un conjunto de ex residentes del Hospital de Sant Pau de Barcelona me propusieran la creación de un grupo cooperativo para el diagnóstico y tratamiento homogéneo de los tumores testiculares. Por aquel entonces, muy pocos hospitales españoles tenían una experiencia importante en el manejo de estas neoplasias. La idea fue acogida con entusiasmo por muchos oncólogos que, de forma paulatina pero constante, han ido engrosando la lista de centros participantes hasta alcanzar el conjunto de 84 hospitales que forman parte, actualmente, del Grupo Germinal.

Compartir desde un principio un protocolo consensuado en común y un registro *on-line* han permitido un dintel terapéutico de equidad difícilmente alcanzable de otra manera, y que arroja unas cifras globales de supervivencia para nuestro país cercanas al 95%. La gran mayoría de los pacientes con seminoma y cerca de un 75% de los que padecen un no-seminoma pueden recibir un tratamiento adecuado cerca de sus hogares, sin detrimento de su tasa de curaciones globales. Cerca de 5.000 pacientes ya se han beneficiado de esta política. Además, parte de estos han sido partícipes de estudios prospectivos que han aportado un mejor conocimiento en algunos aspectos sustanciales de esta rara patología, como son el manejo de los enfermos en estadio I y de los tumores seminoma en estadios más avanzados. Esta

aportación de nuevos conocimientos ha sido tenida en cuenta en los consensos internacionales para elaborar guías de práctica clínica comunes para todos los países.

Debo hacer hincapié en la necesidad de concentrar el resto de enfermos con tumores avanzados de mal pronóstico de entrada o los que presentan una recidiva tras el tratamiento inicial correcto, en centros donde existen unidades interdisciplinarias de oncólogos, urólogos y cirujanos torácicos expertos en este tipo de patología. La curación definitiva de una buena parte de estos pacientes depende del esfuerzo exquisitamente mancomunado de los mismos, tanto en el tiempo como en la excelencia de su práctica clínica. Sé lo agradecidos que quedan estos pacientes y sus familias con aquellos equipos que, lejos de prestigios personales trasnochados, han facilitado su traslado a los centros de referencia donde exista la máxima oportunidad de su restablecimiento definitivo. Desde la presidencia del Grupo Germinal estamos trabajando con el director del Plan Nacional contra el Cáncer y el Presidente de la SEOM para establecer una estructura ágil que facilite la transmisión de estos pacientes a dichos centros. Precisamente en alguna de estas instituciones se están centralizando proyectos de investigación traslacional con objeto de conocer mejor molecularmente estos tumores y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas más eficaces. El desarrollo de modelos de tumores germinales humanos trasplantados ortotópicamente en *nude mice*, es un buen ejemplo de ello.

Quiero aprovechar este número excelente de *Revisiones en Cáncer*, para expresar mi profundo agradecimiento a todos y cada uno de los médicos que han estado involucrados en la creación y desarrollo del Grupo Germinal durante todos estos años y, cómo no, a todos los pacientes y sus cuidadores que nos han otorgado, sin condiciones, su confianza.

Grupo Español de Tratamiento de los Tumores Germinales (Grupo Germinal Oncológico, GG)

J. APARICIO URTASUN¹, J. P. MAROTO REY², J. R. GERMÀ LLUCH³

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ²Hospital de Sant Pau. Barcelona. ³Institut Català d'Oncologia. IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

RESUMEN

Fundamento: los tumores germinales de testículo son poco frecuentes, pero afectan a varones jóvenes y se caracterizan por su elevada curabilidad. La estandarización de su terapéutica es clave para optimizar los resultados.

Métodos: desde 1994, el Grupo Germinal oncológico ha promovido un protocolo multidisciplinario nacional de diagnóstico y tratamiento para estos enfermos que actualmente han adoptado 84 hospitales. Tras la orquiectomía se emplea una política de tratamiento adaptado al riesgo en los estadios I y quimioterapia individualizada según la histología y grupos pronóstico en los estadios II-IV. Se han llevado a cabo estudios específicos en diversas indicaciones.

Resultados: en un periodo de 15 años se han registrado 4.928 pacientes consecutivos con neoplasias testiculares. Predominan los tumores no seminomatosos (57%) y los estadios I (62%). Los resultados terapéuticos obtenidos son comparables a los de otras series publicadas por centros expertos y se han comunicado en diversos artículos científicos.

Conclusiones: la coordinación multidisciplinaria, la homogeneización del tratamiento y la investigación centralizada a nivel nacional permiten avances significativos en la curación de estas neoplasias.

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

INTRODUCCIÓN

El Grupo Español de Tratamiento de los Tumores Germinales (Grupo Germinal Oncológico, [GG]) se formó en 1994 y actualmente lo componen representantes de 84 hospitales del estado. Sus principales objetivos desde su fundación son: a) homogeneizar las pautas de diagnóstico y tratamiento de los tumores germinales en todo el territorio nacional mediante un protocolo multidisciplinario común y una red asistencial de centros; b)

ABSTRACT

Background: testicular germ-cell tumors are uncommon. They occur in young males and are highly curable. Standardization of therapy is the cornerstone for optimizing treatment results.

Methods: since 1994, the Spanish Germ Cell Cancer Group has developed a national multidisciplinary protocol for diagnosis and treatment of these patients that 84 hospitals have adopted to date. After orchiectomy, we use a risk-adapted treatment policy for stages I, and individualized chemotherapy as a function of histology and prognostic groups for stages II-IV. Several clinical studies have been conducted in different specific indications.

Results: over a 15-year period, 4,928 consecutive patients with testicular neoplasms have been registered. Non-seminomatous tumors (57%) and stage I disease (62%) are the most common diagnoses. Our therapeutic results are comparable to those from other series published by centers of expertise and they have been reported in several scientific papers.

Conclusions: multidisciplinary coordination, treatment standardization and nationally centralized investigation allow for significant advances in the cure of these neoplasms.

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

conocer las características clínicas y biológicas de los pacientes con estas neoplasias en nuestro país y evaluar sus resultados terapéuticos a través de un registro centralizado; c) promover y coordinar la investigación clínica y traslacional en esta área en colaboración con otros grupos cooperativos internacionales; y d) establecer un marco para la docencia y actualización del conocimiento mediante reuniones, publicaciones y recursos electrónicos en internet (puede completarse la información sobre el GG en <http://www.grupogerminal.org>).

En este artículo queremos resumir la actividad científica del grupo en estos 15 años, destacar sus principales aportaciones a la literatura médica y presentar las principales líneas de trabajo abiertas en la actualidad.

EPIDEMIOLOGIA Y CLÍNICA

Los datos referentes a las características clínico-biológicas y los resultados terapéuticos obtenidos en España se basan en un registro nacional centralizado e informatizado que existe desde 1994. Cada año se incorporan al mismo 350-390 casos nuevos. Hasta la fecha se han incluido 4.928 pacientes con tumores germinales testiculares y se han publicado 2 artículos con carácter descriptivo global (1,2). La mediana de edad es de 33 años (límites 18-81) para los enfermos con seminoma y 26 años (límites 16-74) para aquellos con tumores germinales no seminomatosos (TGNS). Se practicó una orquiectomía inguinal en el 97% de los casos y esta fue la maniobra terapéutica inicial en el 98% de la serie. Las tablas I y II muestran respectivamente las principales características de la serie y la distribución de los pacientes por estadios y por grupos pronóstico. En la tabla III y en la figura 1 aparece la supervivencia global por estadios, en función de su histología y pronóstico. Los tumores germinales extragonadales y ováricos son también objeto de estudio en el grupo aunque todavía no se han publicado resultados específicos.

TABLA I

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON TUMORES GERMINALES TESTICULARES INCLUIDOS EN EL REGISTRO DEL GRUPO GERMINAL ONCOLÓGICO (N = 4.928)

<i>Localización</i>		
- Derecho	52%	
- Izquierdo	47%	
- Bilateral	1%	
- Criptorquidia previa	11%	
<i>Intervalo entre el primer síntoma y el diagnóstico</i>		
- 0-3 meses	70%	
- 3-6 meses	16%	
- > 6 meses	14%	
<i>Histología</i>		
- Seminoma	43%	
- No seminoma	57%	
TGNS mixto	69%	
C. embrionario puro	20%	
Otros	11%	
<i>Elevación de marcadores</i>		
	<i>Seminoma</i>	<i>No seminoma</i>
- Ninguno	85%	26%
- AFP	—	22%
- BHCG	15%	10%
- Ambos	—	42%
- Alguo	15%	74%

TABLA II

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR ESTADIOS Y POR GRUPOS PRONÓSTICO DE LA CLASIFICACIÓN IGCCCG (N = 4.928)

<i>Estadio</i>	<i>Seminoma</i>	<i>No seminoma</i>	<i>Total</i>
- I	79,0%	48,6%	61,8%
- IM+	0,5%	6,5%	3,9%
- II	16,6%	23,1%	20,3%
- III	2,6%	4,8%	3,9%
- IV	1,3%	17,0%	10,1%
<i>Grupo</i>	<i>Seminoma</i>	<i>No seminoma</i>	<i>Total</i>
- Buen pronóstico	91,4%	60,7%	67,7%
- Intermedio	8,6%	22,2%	19,1%
- Mal pronóstico	—	17,1%	13,2%

TABLA III

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

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

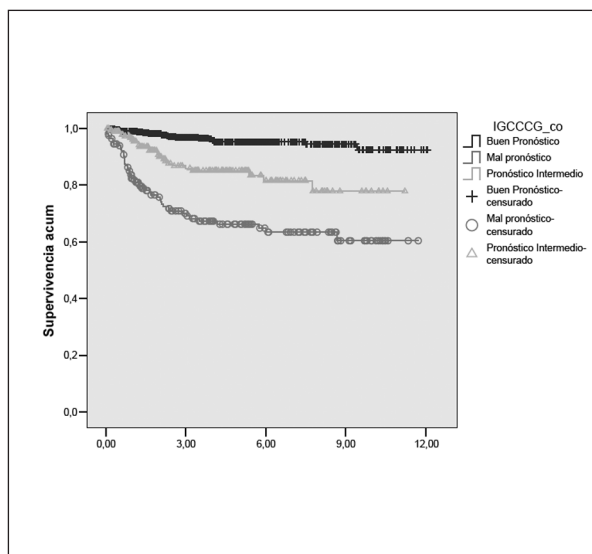


Fig. 1. Supervivencia global de los no seminoma estadio IM+-IV por IGCCCG

TABLA IV

TRATAMIENTO ADAPTADO AL RIESGO EN EL SEMINOMA EN ESTADIO I. RESULTADOS DE TRES ESTUDIOS CONSECUTIVOS DEL GRUPO GERMINAL ONCOLÓGICO

Estudio (referencia)	Pacientes N° (%)	Seguimiento (mediana)	Recidivas N° (%)	S V L E 3-5 años
1994-1999 (5)				
Seguimiento	143 (70%)	52 m	23 (16,1%)	83,5%
CBDCA	60 (30%)	"	2 (3,3%)	96,6%
1999-2003 (6)				
Seguimiento	100 (32%)	34 m	6 (6%)	93,4%
CBDCA	214 (68%)	"	7 (3,3%)	96,2%
2004-2008 (7)				
Seguimiento	153 (67%)	23 m	13 (8,5%)	87,4%
CBDCA	74 (33%)	"	0 (0%)	100%
Total	744		51 (6,8%)	
(47% tratados con CBDCA)				

SEMINOMA EN ESTADIO I

El tratamiento de los tumores germinales en estadio I es una de las principales áreas de trabajo del GG. La política de tratamiento adaptado al riesgo (tras la orquiectomía y estudio anatómo-patológico) es la estrategia que defendemos desde hace años (3,4). En el seminoma hemos estudiado prospectivamente la aproximación de restringir el tratamiento adyuvante con carboplatino a los pacientes con mayor riesgo de recidiva, aplicando un seguimiento clínico sin otra terapia al resto de enfermos. Ningún otro grupo había explorado previamente esta posibilidad. Los resultados de los tres estudios realizados se muestran en la tabla IV.

Los criterios de riesgo empleados en el primero fueron la invasión vascular y la extensión tumoral más allá de la albugínea. Ciento cuarenta y tres pacientes sin estos factores adversos se sometieron a seguimiento mientras que se administró quimioterapia (QT) con carboplatino (2 ciclos de 400 mg/m² cada 28 días) a 60 enfermos con uno o dos de dichos criterios. Se apreciaron 23 (16,1%) recidivas en seguimiento y 2 (3,3%) entre los pacientes tratados con QT adyuvante. La mediana del tiempo hasta la recidiva fue de 11 meses (extremos 4 a 39) y la mayoría (84%) ocurrieron en el retroperitoneo. Todos los pacientes se curaron con el tratamiento de rescate, principalmente con QT, de forma que la supervivencia causa-específica a los 5 años fue del 100% (5).

En el segundo estudio adoptamos los nuevos criterios internacionales de riesgo (tamaño tumoral superior a 4 cm e invasión de la rete testis) e incluimos 314 enfermos. De ellos, 100 pacientes no los presentaban y se sometieron a seguimiento, mientras que 214 que presentaban uno o los dos criterios recibieron 2 ciclos de carboplatino (área bajo la curva de 7, cada 21 días). Se detectaron recidivas en 6 (6%) pacientes bajo vigilancia clínica y en 7 (3,3%) tratados con QT adyuvante. Todas las recaídas ocurrieron en el retroperitoneo tras una mediana de 9 meses (extremos 4 a 28). De nuevo, todos los pacientes con recidiva se rescataron con QT y no hubo muertes relacionadas con el seminoma (6).

El tercer estudio restringió aún más el tratamiento adyuvante a aquellos enfermos con ambos criterios de riesgo, de forma que sólo recibieron QT un 33% de los 227 casos incluidos. Los resultados son similares a los estudios previos, con un 8,5 y 0% de recidivas en los pacientes asignados a QT o vigilancia, respectivamente (7). Aunque el seguimiento temporal es limitado, estos estudios demuestran que la política de tratamiento adaptado al riesgo en el seminoma en estadio clínico I es segura, factible y eficaz. Debe considerarse una alternativa razonable a las políticas sistemáticas (no individualizadas) de radioterapia, seguimiento o quimioterapia, aunque su aceptación en la literatura médica no ha estado exenta de debate (8-11). Probablemente otros factores predictivos de la recidiva (edad, pT, elevación de BHCG, parámetros moleculares) nos permitan en el futuro seleccionar mejor la población de enfermos que requiere tratamiento adyuvante (12).

NO SEMINOMA EN ESTADIO I

A diferencia de lo que ocurre en el seminoma, el tratamiento adaptado al riesgo se admite desde hace años como la opción estándar en estos pacientes. En nuestro grupo se incluyeron 589 pacientes con TGNS en estadio clínico I en un protocolo prospectivo. De ellos, 358 (61%) sin criterios de riesgo se sometieron a seguimiento clínico estricto, mientras que 231 (39%) con características adversas (invasión vascular o extensión tumoral a través de la albugínea) recibieron QT adyuvante (2 ciclos de BEP). Con una mediana de seguimiento de 40 meses, recayeron 71 pacientes (19%) en seguimiento y sólo 2 (0,8%) tras QT. La mayoría (71%) de las recidivas se produjeron en el primer año tras la orquiectomía. La presencia de carcinoma embrionario resultó el único factor predictivo de la recaída. La supervivencia causa-específica a 5 años fue de 95% para la rama de seguimiento y 100% para la de QT adyuvante (13). Nuestra recomendación actual incluye la quimioterapia adyuvante sólo para los pacientes que presentan invasión vascular microscópica por células tumorales.

SEMINOMA EN ESTADIOS AVANZADOS

Los seminomas son exquisitamente sensibles tanto a la radioterapia (RT) como a la QT. El tratamiento clásico en los estadios IIA y IIB (adenopatías retroperitoneales inferiores a 5 cm) ha sido la irradiación, mientras que en los estadios más avanzados (IIC a IV) se recomendaba la QT. Nuestro grupo ha estudiado un esquema de QT sin bleomicina y limitando las dosis acumulativas de etopósido para reducir la toxicidad manteniendo la eficacia. Se incluyeron 64 pacientes con seminoma en estadios IIA o B (53%) y IIC a IV (47%) que recibieron E400P (cisplatino 25 mg/m²/día y etopósido 100 mg/m²/día durante 4 días, cada 3 semanas). El índice de respuestas objetivas fue 98% (69% completas, 29% con enfermedad residual). Tras una mediana de seguimiento de 34 meses, el tratamiento fracasó en 7 pacientes (11%). La

neutropenia (32%) fue el efecto adverso grave más relevante. La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue de 89%, mientras que la supervivencia global a 5 años resultó de 97%, cifra que se encuentra entre los mejores resultados publicados (14).

Más recientemente hemos demostrado que la QT es una alternativa válida a la RT en los pacientes con seminoma en estadios IIA o B. Se trataron 72 enfermos con 4 ciclos de EP o 3 de BEP, obteniéndose un 83% de respuestas completas y un 17% de respuestas parciales con masa residual. Con una mediana de seguimiento de 71,5 meses, las probabilidades de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global a los 5 años fueron de 90 y 95%, respectivamente (15).

NO SEMINOMA EN ESTADIOS AVANZADOS

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

En los enfermos de pronóstico intermedio (AFP entre 1.000 y 10.000 ng/ml, BHCG entre 5.000 y 50.000 U/ml o LDH elevada) hemos utilizado sucesivamente los esquemas BEP y BOMP/EPI, y hemos participado con otros grupos cooperativos europeos en un estudio de fase II-III aleatorizado de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) que comparaba BEP con el mismo esquema asociándole paclitaxel (Taxol-BEP); todavía no disponemos de sus resultados definitivos.

Los pacientes con TGNS de mal pronóstico según la clasificación internacional IGCCG (AFP mayor de 10.000 ng/ml, BHCG mayor de 50.000 U/ml, tumor mediastínico o metástasis viscerales extrapulmonares) tienen una probabilidad de curación inferior al 50%. Sin embargo, la supervivencia se relaciona con la experiencia del centro de tratamiento, por lo que estos casos deberían remitirse a hospitales de referencia (16). Nosotros evaluamos la eficacia del esquema alternante intensivo BOMP/EPI en este subgrupo de enfermos. El tratamiento consistía en bleomicina 30 mg, vincristina 2 mg, methotrexate 300 mg/m² y cisplatino 100 mg/m², alternando con etopósido 120 mg/m² días 1-4, ifosfamida 1,3 g/m² días 1-4 y cisplatino 25 mg/m² días 1-4. Se incluyeron 38 pacientes que recibieron una mediana de 7 ciclos. Veintidós enfermos (60%) alcanzaron una respuesta completa con QT y cirugía de las masas residuales (12 presentaban necrosis, 2 teratoma maduro y 4 tumor viable). Otros 4 pacientes alcanzaron negativización de los marcadores con masas residuales no resecables. En 11 enfermos fracasó la QT, incluyendo 2 muertes precoces. La toxicidad hematológica fue la más común, ya que 26 (70%) pacientes presentaron neutropenia grave. Tras una mediana de seguimiento de 41 meses, la supervivencia

actuarial global a 3 años fue de 64% y la probabilidad de supervivencia libre de progresión de 58% (17). Estos resultados parecen superiores a los obtenidos con el tratamiento QT convencional, pero no se ha podido llevar a cabo un estudio comparativo aleatorizado.

En este grupo de pacientes hemos participado en un ensayo clínico en fase III de la EORTC que comparaba 4 ciclos del esquema BEP frente a un ciclo de VIP a dosis convencionales seguido de 3 ciclos de VIP intensificado con soporte hematopoyético autólogo. El estudio se cerró precozmente por falta de reclutamiento y estamos a la espera de conocer sus resultados. En la actualidad estamos evaluando participar en un nuevo ensayo internacional con BEP acelerado o autotrasplante en tándem, así como en estudios que investigan la adición de nuevos fármacos biológicos.

TRATAMIENTO DE RESCATE

En esta área hemos participado en un estudio retrospectivo internacional que evaluaba los factores predictivos de supervivencia en la recidiva para construir un nuevo índice pronóstico y que está pendiente de publicación. También hemos analizado nuestros resultados a largo plazo en el tratamiento de rescate (18). Como nuevas opciones terapéuticas, hemos llevado a cabo 2 estudios de fase II con nuevos fármacos (temozolomida e imatinib) en pacientes refractarios, con resultados modestos (19). En la actualidad estamos estudiando de forma prospectiva la eficacia y toxicidad de la quimioterapia TIP (paclitaxel, ifosfamida y cisplatino) como tratamiento estándar de segunda línea.

OTRAS LÍNEAS DE TRABAJO

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

Hemos participado también en 2 estudios, uno internacional y otro propio del grupo que analizaban la importancia de la cirugía de las masas residuales postquimioterapia y la relación entre la anatomía patológica de estas y el pronóstico (20,21). Finalmente, varios miembros del grupo colaboran activamente en la publicación y revisión de guías de consenso para el manejo de los pacientes con tumores germinales (22-24).

CONCLUSIONES

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

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

En sus 15 años de historia, el Grupo Germinal Oncológico ha demostrado que se puede estandarizar el tratamiento de los pacientes con tumores germinales testicu-

lares en todo el país, independientemente de su lugar de residencia, conocer los resultados del tratamiento a largo plazo y participar en estudios clínicos propios o en colaboración con otros grupos. Los datos de nuestro registro centralizado confirman cifras de supervivencia comparables a las mejores series publicadas en la literatura médica. Además, nuestros estudios han permitido avanzar en el conocimiento científico de esta patología y obtener un reconocimiento a nivel internacional. En resumen, la coordinación multidisciplinaria, la homogeneización del tratamiento y la investigación centralizada a nivel nacional en el seno del Grupo Germinal han permitido avances significativos en la curación de los tumores germinales de testículo.

CORRESPONDENCIA:

Jorge Aparicio Urtasun
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Fe
Avda. de Campanar, 21
46009 Valencia
e-mail: japariciou@seom.org

BIBLIOGRAFÍA

- Germà JR, García del Muro X, Maroto P, et al. en nombre del Grupo Germinal (GG). Patrón clínico y resultados terapéuticos obtenidos en el tumor germinal testicular en España a partir de una serie consecutiva de 1.250 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 481-6.
- Germa-Lluch JR, García del Muro X, Maroto P, et al. Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol* 2002; 42: 553-63.
- Germà-Lluch JR on behalf of Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). Adjuvant treatment for stage I germ-cell testicular tumours: preliminary experience of Spanish Germ-Cell Cancer Group. In: Jones WG, Appleyard I, Harnden P, Joffe JK, editors. *Germ Cell Tumours IV*. London: John Libbey & Co; 1998. p. 139-42.
- Aparicio J, Germà JR. Treatment of stage I testicular germ-cell tumours. *Med Oncol* 2006; 23: 305-15.
- Aparicio J, García del Muro X, Maroto P, et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol* 2003; 14: 867-72.
- Aparicio J, Germà JR, García del Muro X, et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: The Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8717-23.
- Aparicio J, Maroto P, García del Muro X, et al. Tratamiento adaptado al riesgo en pacientes con seminoma en estadio clínico I. Resultados preliminares del tercer estudio del Grupo Germinal (GG 04/2x2). XII Congreso Nacional de Oncología Médica. Barcelona, 21-23/10/2009. Libro de comunicaciones, 3 (PLEN-1).
- Loehrer PJ, Bosl GJ. Carboplatin for stage I seminoma and the sword of Damocles. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8566-9.
- Oliver T, Mead G, Mason M, et al. The sword of Damocles and the treatment of Stage I seminoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2599-600.
- Gilligan T, Oh WK, Kantoff PW. Carboplatin for stage I seminoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2971-2.
- Aparicio J, Germà JR. Myths and facts on adjuvant carboplatin for stage I seminoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: e40.
- Aparicio J, García-Puche J, Lomas M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance or adjuvant carboplatin: a multivariate analysis on 588 cases. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18S): 229s (abstr 4552).
- Maroto P, García del Muro X, Aparicio J, et al. Multicentre risk-adapted management for stage I non-seminomatous germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005; 16: 1915-20.
- Arranz JA, García del Muro X, Gumà J, et al. E400P in advanced seminoma of good prognosis according to the International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) classification: The Spanish Germ Cell Cancer Group experience. *Ann Oncol* 2001; 12: 487-91.

15. García del Muro X, Maroto P, Gumà J, et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5416-21.
16. Germà JR, Pérez Martín X, en nombre del Grupo Germinal Oncológico. El impacto del centro de tratamiento con relación a la evolución de la enfermedad en pacientes no seminoma de mal pronóstico. Experiencia del Grupo Germinal (GG). VIII Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica, 2001 (CP-68).
17. Germà JR, García del Muro X, Tabernero JM, et al., Spanish Germ Cell Cancer Group. BOMP/EPI intensive alternating chemotherapy for IGCCC poor-prognosis germ cell tumors: The Spanish Germ Cell Cancer Group experience (GG). *Ann Oncol* 1999; 10: 289-93.
18. Maroto-Rey P, Paz-Ares L, García del Muro X, et al. Long-term outcome of salvage therapy for unselected patients with non-seminomatous germ cell testicular tumors (GCT). Spanish Germ Cell Cancer Group experience. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 431 (abstr. 1732).
19. Germà-Lluch JR, Huddart R, García del Muro X, et al. Phase II multicenter study of temozolomide in patients with resistant germ cell tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 437 (abstr. 1757).
20. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy – Results from a international study group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2647-57.
21. Maroto-Rey P, García del Muro X, Paz-Ares L, et al. Postchemotherapy resections of residual masses from metastatic nonseminomatous testicular germ cell tumors. A Spanish Germ Cell Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23 (16S): 384s (abstr 4525).
22. Alba E, Aparicio J, Arranz JA, et al. Documentos de consenso en Oncología: Tumores germinales (coordinador Germà Lluch JR). Madrid: Nova Sidonia Oncología; 2000.
23. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 2008; 53(3): 478-96.
24. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 2008; 53(3): 497-513.

Tratamiento quirúrgico de los tumores testiculares

R. LLARENA IBARGUREN

Servicio de Urología. Hospital de Cruces. Baracaldo, Bilbao

RESUMEN

El tratamiento y manejo logístico del tumor sólido más frecuente en varones de 20 a 40 años ha variado con los años, en virtud del avance en los regímenes citostáticos, del mejor conocimiento en el uso de los marcadores tumorales y de la mejora de los medios de imagen, tanto de la TAC, de la RMN y del PET.

La cirugía del tumor testicular no se queda sólo en la orquiectomía, sino que contempla la linfadenectomía retroperitoneal en los estadios I, y la cirugía de las masas residuales retroperitoneales y de otra localización. Sus indicaciones han variado con el tiempo reconociéndose la tendencia actual a la resección de la mayoría de masas residuales, ya que la predicción en cuanto a necrosis-fibrosis y a la viabilidad tumoral residual aún no está clara, reconociéndose pocas variables pronósticas demostradas.

PALABRAS CLAVE: Orquiectomía. Masa residual. Linfadenectomía.

ABSTRACT

The treatment and logistics management most common solid tumor in men aged 20 to 40 years has varied over the years, progress under cytostatic regimes, the best knowledge in the use of tumor markers and improved means of image of both the TAC, MRI and PET. Testicular tumor surgery is not left alone in the orchiectomy, but provides retroperitoneal lymphadenectomy in stage I, and surgery of retroperitoneal residual masses and in other locations. Your particulars have changed over time recognizing the current trend towards the removal of most residual masses, as the prediction in terms of necrosis, fibrosis and residual tumor viability is not yet clear, recognizing few prognostic variables shown.

KEY WORDS: Orchiectomy. Residual mass. Lymphadenectomy.

INTRODUCCIÓN

Los tumores testiculares son los tumores sólidos más frecuentes en varones jóvenes. En la actualidad y con la mejora de los métodos de imagen, en la determinación de marcadores tumorales y los modernos regímenes de poliquimioterapia, la necesidad quirúrgica en su manejo, aparte de la orquiectomía, ha disminuido al menos en nuestro continente, pero no por

eso ha dejado de ser importante. En el siglo XXI las indicaciones quirúrgicas han sido depuradas y precisadas, y probablemente en un futuro inmediato se verán aumentadas.

Mencionaremos describiendo las diferentes técnicas quirúrgicas de todos los procesos implicados, desde la orquiectomía y sus variantes hasta la linfadenectomía retroperitoneal y la cirugía de las masas residuales retroperitoneales y de otras localizaciones.

CIRUGÍA TESTICULAR LOCAL

ORQUIECTOMÍA

El primer gesto quirúrgico, la orquiectomía, es obligatorio ante cualquier masa tumoral testicular, ya que nos proporciona el control local de la enfermedad y la eliminación del foco primario, aportándonos todos los elementos histológicos para la catalogación tumoral y su estadiaje. De un completo y riguroso estadiaje local se derivarán actitudes terapéuticas que en ocasiones supondrán la observación, en muchos de los tumores en estadio I.

Se practica por vía inguinal evitando la manipulación escrotal, que podría alterar la distribución linfática y la diseminación ganglionar. En la actualidad evitamos la apertura de la fascia del músculo oblicuo mayor para el acceso al cordón funicular. Una vez identificado y aislado este, liberamos y ligamos por separado el conducto deferente del resto de estructuras vasculares (Fig. 1). Este gesto se debe a que el deferente tiene sus propios vasos sanguíneos, que pudieran desplazarse del clampaje del resto del cordón dando lugar a serios problemas de sangrado (1).

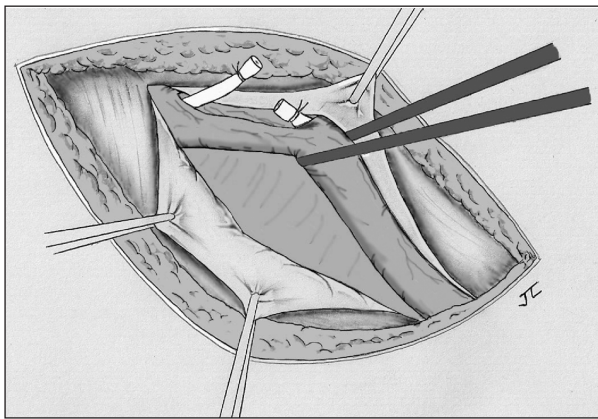


Fig. 1. Orquiectomía por vía inguinal. Ligadura por separado del deferente.

ORQUIECTOMÍA DIFERIDA

Excepcional en casos de gran carga tumoral metastásica en los que será prioritario el tratamiento con quimioterapia sistémica hasta la estabilización del cuadro clínico, posponiendo la orquiectomía (2). Siempre obligatoria ya que a pesar del tratamiento previo, hasta el 25% de los test en esta situación contienen tumor viable (1).

HEMIESCROTECTOMÍA

Aunque en la actualidad las orquiectomías por tumor realizadas por vía escrotal son anecdóticas, del orden del 1,8%, en trabajos más antiguos, se hacía énfasis en

su problemática ya que la *violación escrotal* por una parte podía contaminar el escroto dando lugar a recurrencia local, y por otra podía dar lugar a una errática diseminación linfática inguinal aun en ausencia de recidiva local. Por ello y aunque el porcentaje de recurrencia sea escaso, en torno al 10%, se recomienda la hemiescrotectomía como parte del tratamiento en los casos en los que la orquiectomía se realizó por incisión escrotal (3,4). A pesar de ello, y tanto en los casos de orquiectomía escrotal, como en los casos de punción testicular biopsica, así como en aquellos en los que se produce la rotura tumoral durante su extracción, no se ha encontrado un cambio pronóstico en la supervivencia, pudiendo estos pacientes incluirse en protocolos de observación y vigilancia cuando el resto de factores se cumplan (5).

ORQUIECTOMÍA PARCIAL

Basado en los principios de conservación de órgano aplicados en la cirugía tumoral renal en los que hasta el 18% de los tumores son multifocales, en ciertos supuestos se puede considerar la exéresis parcial del tumor testicular, a fin de evitar la infertilidad y la androgenodeficiencia (6). Se debe a Richie la primera descripción de esta variante quirúrgica conservadora (7). Entre las indicaciones se encuentran: cuando exista sospecha de la benignidad de la lesión (8); lesiones bilaterales o lesiones en teste único; lesiones < 25 mm o < 30% del volumen total a fin de poder conservar suficiente parénquima viable; tumor organoconfinado y que respeta la rete testis; niveles de testosterona basales dentro de la normalidad; y que se pueda administrar radioterapia local en el caso de existencia de carcinoma *in situ* (cis), de lo que se deduce que la biopsia del parénquima residual es obligatoria. Se apuntan también una serie de indicaciones relativas para pacientes en los que el riesgo de desarrollo de cáncer testicular es alta como en sujetos infértiles, con criptorquidia, atrofia testicular, niveles altos de FSH, recuentos espermáticos bajos y siempre que la edad al diagnóstico sea inferior a 30 años (9,10).

En contra de esta práctica quirúrgica parcial está la consideración de la asociación de cis en el 85% de los tumores seminomatosos y hasta del 100% de los no seminomatosos, situación ya contemplada en las indicaciones referidas (6). De ahí que la biopsia sea obligada en el remanente testicular, y de que de confirmarse el cis se deba administrar radioterapia hasta los 16 cGy a fin de intentar preservar la función de las células de Leydig.

BIOPSIA TESTICULAR CONTRALATERAL

Tan sólo el 5% de los tumores testiculares concurrirán con un carcinoma *in situ* contralateral, por lo que en el momento actual la biopsia del teste contralateral se desestima, debiendo no obstante realizar un control exhaustivo evolutivo del teste único (11). En aquellos testes con alta posibilidad de presentar cis, como los que

presentan un volumen testicular < 12 cc y menores de 40 años, en los que el riesgo es > 34% estará indicada la biopsia del teste contralateral, justificando esta situación en que el riesgo de desarrollo tumoral es del 50% a los 5 años, y del 70% a los 7 años tras el diagnóstico (12).

LINFADENECTOMÍA RETROPERITONEAL

Parece deberse a Morgagni en el año 1761 la primera descripción del espacio retroperitoneal tras la realización de una autopsia a un fallecido por un lipoma de gran tamaño (13). Coincidiendo con los primeros estudios sobre la distribución y drenaje de los testículos de Stinson en 1897 y Most en 1898, se comenzó el abordaje del retroperitoneo para el tratamiento de los tumores testiculares por Cuneo en 1901 y Roberts en 1902 (14).

Conviene recordar la anatomía de drenaje linfática testicular, que es diferente según el lado donde se asienta el tumor. Así, en el lado derecho, los ganglios que reciben el drenaje del testículo se localizan en la cercanía del nacimiento de la arteria gonadal derecha, a nivel paracavo, también denominado como lateroaórtico derecho, interaortocava o laterocava izquierda, localizados en el surco interaortocava. En el lado izquierdo los ganglios se localizan a nivel preaórtico y paraaórtico o lateroaórtico izquierdo. En ambos lados el nivel de localización prácticamente siempre es infrahiliar renal.

En 1963, Busch y Sayegh describieron mediante estudios radiográficos la distribución linfática y las conexiones entre el lado derecho hacia el izquierdo, justo a nivel infrahiliar renal, describiendo como excepcional la derivación del izquierdo hacia el derecho (15). Ray en 1974 demostró clínicamente la distribución topográfica descrita previamente por los anteriores (16).

La excisión ganglionar retroperitoneal ha sufrido variaciones a lo largo de la reciente historia del tratamiento del tumor testicular, disminuyendo sus límites, para poder disminuir los graves efectos secundarios, sin perder eficacia terapéutica.

LINFADENECTOMÍA AMPLIADA

En la era prequimioterapia y preconizada por Donohue en los años 60 del siglo anterior, se realizaban exéresis de todos los ganglios entre el diafragma y la bifurcación iliaca, tanto en el lado derecho como en el izquierdo (17) (Fig. 2). Se realiza mediante laparotomía suprainfraumbilical, disecando desde el ángulo de Treitz en sentido descendente hasta ciego, y desde aquí por la línea de Told decolando el colon ascendente. Siempre se incluía el resto del cordón funicular, de ahí que cuando esta técnica estaba en boga la orquiectomía debía realizarse abriendo la fascia del oblicuo mayor llegando hasta el orificio inguinal profundo, a fin de hacer más fácil la extracción del remanente funicular (18). En general, la arteria mesentérica inferior se suele ligar para favorecer la exposición del retroperitoneo, circunstancia que no suele acarrear efectos secundarios en pacientes jóvenes. Cuando es factible al estar bien

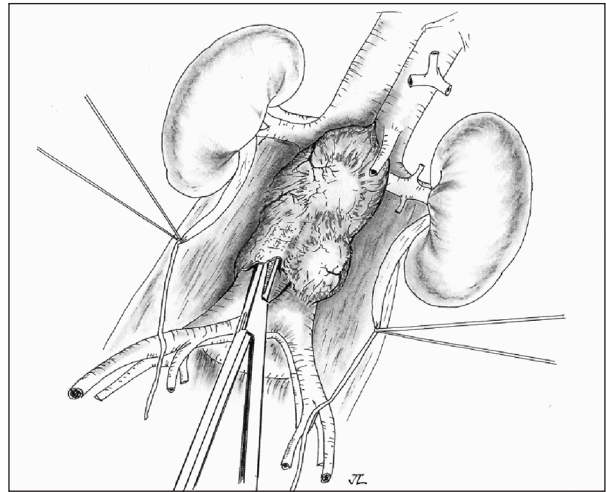


Fig. 2. Linfadenectomía retroperitoneal ampliada (Donohue, 1977).

relacionados los ganglios, se extirpa el tejido linfático según la técnica *split and roll, incidir y enrollar*, descrita por Donohue (17).

Uno de los grandes problemas de la disección ampliada es la aneyaculación, secundaria a la disección del plexo hipogástrico, lugar de concentración de fibras simpáticas provenientes de raíces lumbares L2-4 y del plexo solar, situado delante de la aorta justo bajo el nacimiento de la arteria mesentérica inferior. Evitando esta zona se puede conservar hasta en un 90% de los casos la eyaculación (19). No obstante, los mismos autores aconsejaban la criopreservación seminal en los casos en que la linfadenectomía sea inevitable.

LINFADENECTOMÍA MODIFICADA

Conocidos los diferentes drenajes de los testículos diferentes en el lado derecho y el izquierdo, se modificaron los límites de la exéresis linfática, respetando la zona preaórtica justo bajo la salida de la arteria mesentérica inferior a fin de preservar la eyaculación (20) (Fig. 3).

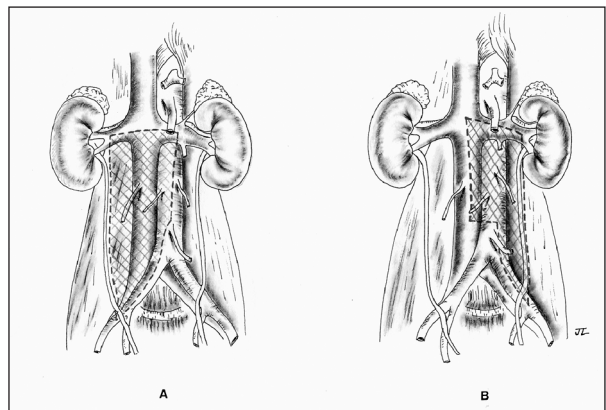


Fig. 3. Linfadenectomía retroperitoneal modificada. A. Derecha. B. Izquierda.

En los casos derechos, el límite externo derecho lo pone el uréter derecho, continuando hasta la bifurcación iliaca, justo encima de la salida de la mesentérica inferior, disecando el tejido interaortocava y continuando la exéresis del tejido paraaórtico hasta el límite del uréter izquierdo. El límite superior lo marca el hilio renal.

En los casos izquierdos, el límite externo lo marca el uréter izquierdo, disecando hasta la arteria mesentérica inferior, y de aquí el tejido interaortocava, incluyendo ganglios localizados en la desembocadura de los vasos gonadales derechos. También a nivel superior el límite lo marca el hilio renal. Se recomienda asimismo la resección del remanente del cordón funicular y los vasos gonadales del teste afecto.

LINFADENECTOMÍA ECONÓMICA O REDUCIDA

En 1986, Villavicencio, en plena época del establecimiento de los regímenes cortos basados en el cisplatino y del inicio de la política de observación en tumores en estadio I, desarrolla esta técnica basada en la exéresis del tejido ganglionar localizado a nivel de la salida de los vasos espermáticos. De esta manera se disecan en el lado izquierdo los ganglios sitos en la salida de la arteria espermática izquierda, con límite externo en el uréter, con límite superior el hilio renal, escindiendo ganglios paraaórticos y preaórticos. En el lado derecho y con los mismos límites externo y superior, se disecan ganglios laterocavos y precavos (Fig. 4) (21).

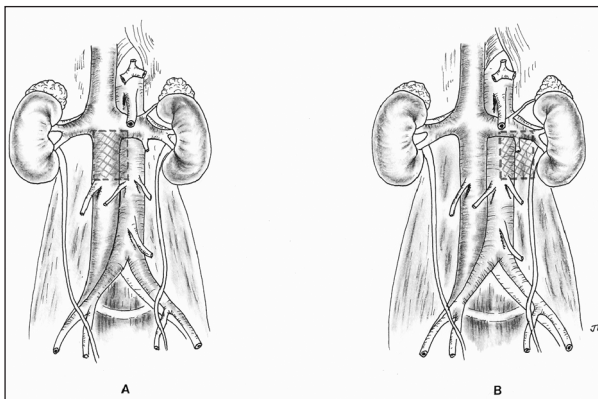


Fig. 4. Linfadenectomía económica. A. Derecha. B. Izquierda.

LINFADENECTOMÍA CON PRESERVACIÓN NERVIOSA

Desde 1980, Donohue inició la disección ganglionar retroperitoneal con preservación de las cadenas simpáticas situadas delante de la aorta, al objeto de preservar la eyaculación. Es diferente según el lado. Exige gran meticulosidad en la disección y aislamiento de las raíces L1, L2 y L3, así como los nervios ilioinguinal y genitofemoral. Una vez identificados los nervios y raíces se disecan los ganglios según correspondan a los dos lados

(22) (Fig. 5). Incluso hay autores que emplean electroestimulación durante la realización de la cirugía para asegurar los nervios responsables de la función eyaculatoria (23).

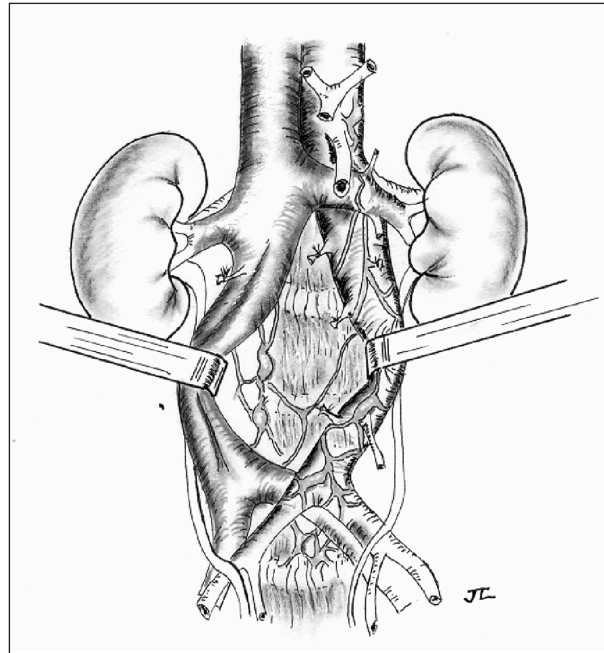


Fig. 5. Preservación nerviosa, nerve-sparing (Donohue, 1988).

CIRUGÍA DE LA MASA RESIDUAL POSTQUIMIOTERAPIA

La presencia de tejido ganglionar en territorio retroperitoneal posterior al tratamiento citostático de un tumor germinal se considera quirúrgica en ciertos supuestos y en relación a la histología primaria. Por ello no todas las masas son susceptibles de cirugía. En principio quirúrgicamente se debe acceder al retroperitoneo mediante laparotomía media, y disecando el paquete intestinal como expusimos antes. No obstante, si la masa en cuestión está muy localizada, también se puede acceder mediante una ventana peritoneal, no realizando en estos casos un estadiaje ganglionar (24). Donohue ya describió que hasta el 20% de las masas residuales se podían tratar con resecciones limitadas (22).

En casos en los que se haga necesaria e imprescindible la exéresis de masas con compromiso extenso de los grandes vasos, puede llegar a ser necesaria la resección de la cava por infiltración o trombosis extensa de la misma, y/o la sustitución de un segmento de aorta. También en ocasiones puede llegar a ser necesaria la nefrectomía sobre todo ante masas localizadas en el hilio renal con infiltración del mismo. Existen indicaciones quirúrgicas de *salvataje* que pueden conllevar la exéresis de otras estructuras extralinfáticas, en un intento de proporcionar una oportunidad curativa en pacien-

tes quimiorresistentes, debiendo previamente valorar el riesgo-beneficio que se puede obtener (25).

En los casos de masa residual tras quimioterapia en tumores extragonadales siempre estará indicada la exéresis de los restos, ya sean retro o intraperitoneales, torácicos o de otra localización. En estos casos la cirugía deberá realizarse mediante accesos propios en relación a la cavidad u órgano donde asienten.

SÍNDROME DEL TERATOMA GIGANTE O GROWING TERATOMA

Debido a una serie de consideraciones, merece la pena el estudio y exposición del citado síndrome, descrito por Logothetis en 1982, y que consiste en el crecimiento desmesurado, en ocasiones enorme y a tensión, de masas quísticas, tras la negativización de marcadores tumorales, sin células viables y sin actividad tumoral. Aunque es más típico del retroperitoneo, puede presentarse en mediastino, e incluso en espacio supraclavicular. Secundario a tumores con teratoma y *yolk sac* como componentes del tumor primario. En su crecimiento crea problemas de espacio, pudiendo comprimir sobre todo estructuras venosas. Es ideal su rápido diagnóstico antes de que el enorme tamaño que puede llegar a alcanzar haga poco menos que imposible su exéresis. La técnica quirúrgica a emplear en general no admite estándares, siendo necesaria la participación de varias especialidades quirúrgicas. Histológicamente se diagnostica siempre de teratoma maduro quístico sin células tumorales viables (26).

Relativamente infrecuente, dadas las estadísticas de grandes centros como el MD Anderson que refieren 9 casos diagnosticados y tratados entre los años 1980 y 2003. Estos autores han llegado a cifrar el crecimiento medio del diámetro de estos teratomas en 0,7 cm por mes, y de 12,9 cc en su volumen también por mes (27).

COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA LINFÁTICA RETROPERITONEAL

Se han descrito complicaciones inmediatas preoperatorias graves como las lesiones de los grandes vasos, de los vasos renales y del uréter, sin olvidarnos de las injurias intestinales. Todas ellas de ser diagnosticadas en el mismo campo operatorio se han de reparar de inmediato. Existen otras lesiones que pueden pasar inadvertidas y diagnosticarse en el postoperatorio inmediato como lesiones ureterales y de los vasos renales que pueden causar isquemia renal y trombosis venosa, más frecuentes en casos de vasos renales múltiples. Lesiones posteriores de origen linfático como la ascitis quilosa por lesión del conducto torácico o de la cisterna de Pecquet son de aparición más tardía. Asimismo se han descrito lesiones intestinales productoras de peritonitis química o fecaloidea en el postoperatorio, y lesiones pancreáticas. En la cirugía torácica los hemo o los neumotórax serían los problemas más frecuentes (13).

Muchos autores destacan la mayor frecuencia de aparición de lesiones cuando la cirugía se realizó sobre masas residuales postquimioterapia dada la mayor fibrosis perilesional (28), así como cuando las masas son mayores de 5 cm (29).

Las lesiones isquémicas medulares son muy raras aunque graves e irreversibles (13).

Existen lesiones menores como el fleo prolongado, linfocelen y hematomas retroperitoneales tras la manipulación retroperitoneal, así como neumonías, neumotórax o hemotórax tras la cirugía torácica. Globalmente la mortalidad de este tipo de cirugía de rescate se sitúa alrededor del 1% (14), con un 20% de complicaciones a nivel global. Hay estudios que han comparado el porcentaje de complicaciones ocurridas en dos periodos etarios, demostrándose por ejemplo que en los años 90 la tasa de complicaciones globales era de un 52%, mientras que en la década del 2000 disminuía hasta el 30% (30).

CIRUGÍA DE LA METÁSTASIS CEREBRAL

Siendo una localización donde la barrera hematoencefálica supone una aduana parcialmente infranqueable a la quimioterapia, las metástasis cerebrales, fundamentalmente provocadas por coriocarcinoma serán tratadas como tumores primarios y deberán ser resecaadas si se pudiera, reservando para después la quimioterapia y la radioterapia (14).

CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA RETROPERITONEAL

En la actualidad y superados los largos tiempos de aprendizaje y perfeccionamiento la laparoscopia con abordaje retroperitoneal se ha ido imponiendo en la cirugía que nos ocupa. El resultado final en cuanto a eficacia y posibilidad de complicaciones es similar en manos experimentadas al de la cirugía abierta convencional, según comprobó Rassweiler en un metaanálisis que estudió más de 800 casos de pacientes intervenidos mediante laparoscopia (31).

Existen condiciones previas, como la ausencia de malformaciones renales o vasculares, o el antecedente de cirugía abdominal compleja, que pueden desaconsejar el acceso laparoscópico. La técnica de conservación nerviosa, *nerve-sparing*, puede realizarse con idénticos resultados al de la cirugía abierta (32). En la actualidad, y tras varios años de perfeccionamiento de la técnica laparoscópica, la indicación primera de linfadenectomía retroperitoneal en tumores estadio I ha ido evolucionando, pudiendo tratar hoy día masas retroperitoneales manifiestas (14). No parece confirmarse la mayor probabilidad de diseminación tumoral por la presión aumentada del necesario neumoperitoneo preciso para la realización de la laparoscopia (33). En manos expertas y en centros con experiencia, la linfadenectomía laparoscópica encontrará las mismas indicaciones en el tratamiento de estadios I, en estadios IS (34), en los estadios IIA y en la exéresis de masas residuales postquimioterapia (31).

INDICACIONES ACTUALES DE LA CIRUGÍA RETROPERITONEAL

Contando las diferencias en cuanto a la distinta indicación de la cirugía retroperitoneal en el manejo de los tumores testiculares existentes entre los Estados Unidos y Europa, expondremos las diferentes tendencias indicadas por las guías clínicas al uso, expuestas para su consulta en National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology v2-2-2008 de los EE. UU. (35) y en las Guidelines on Testicular Cancer de la Asociación Europea de Urología en su versión de marzo de 2009 (36).

En la actualidad se ha abandonado el término y concepto de cirugía citoreductora, ya que cualquier acto quirúrgico realizado sobre masas retroperitoneales, viene después del tratamiento citostático, y requerirá una serie de condiciones previas, como la negativización de marcadores biológicos o la disminución del tamaño, o la aparición de crecimiento teratomatoso para su realización.

En caso de seminoma en estadio I y según las guías clínicas de la Asociación Europea de Urología no se contempla la linfadenectomía retroperitoneal como tratamiento primario ya que el porcentaje de nódulos afectados en estos casos se cifra en torno al 9,5% (2) cifrado en el 10% en otras publicaciones (3).

Las masas residuales seminomatosas pueden dejarse evolucionar, independientemente de su tamaño, siempre controlándolas mediante métodos de imagen, ya que el porcentaje de viabilidad tumoral en estas es < 20% (37) y dada la posibilidad de que el 50% de ellas desaparezcan durante el seguimiento. Además, hasta en el 30% de los casos su resolución quirúrgica será incompleta (37).

En la actualidad se aconseja el empleo por su alto valor pronóstico, de PET-TAC con fluorodeoxiglucosa en aquellas > 3 cm, dejando en forma opcional el empleo de esta técnica para las menores. Hay que destacar con respecto a las masas residuales de origen seminomatoso que aquellas > 3 cm bien definidas en la TAC tienen mayor posibilidad de contener tumor viable (12,38). También estará indicada la cirugía cuando se produzca una recidiva en el tamaño durante la evolución de las masas residuales (12).

Quirúrgicamente las masas seminomatosas presentan un mayor porcentaje de fibrosis y adherencias a órganos vecinos por lo que la indicación para su exéresis en aras de asegurarse la reseccabilidad completa ha de fundamentarse en datos como los expuestos previamente. Existen datos que avalan la mayor tasa de complicaciones durante la resección de masas seminomatosas, del orden del 24,7 frente al 20% cuando se tratan no seminomatosas, como nefrectomías, resección de cava, sustitución arterial, y lesiones intestinales y hepáticas (39).

En los tumores no seminomatosos estadio I, y conociendo que hasta el 30% pueden presentar metástasis ganglionares, se contempla la posibilidad de realizar linfadenectomía con preservación nerviosa, sobre todo si existen problemas para una observación estricta, o para la administración de quimioterapia, y más en casos con invasión vascular en la pieza, ya que en la actuali-

dad es el único factor pronóstico reconocido, aparte del porcentaje de carcinoma embrionario, o la ausencia de saco vitelino o teratoma (12).

Los pacientes sin invasión vascular sólo tienen una posibilidad de 15-20% de progresión, cuando se les somete a observación, en comparación con los que la tienen, que presentan un riesgo del 50% de progresión (3,12). También se ha apuntado que la proporción > 30% de carcinoma embrionario en la pieza testicular puede orientar hacia el alto riesgo por lo que estaría indicada la terapia mediante linfadenectomía (40), aunque otros autores abogan por un tratamiento primario a base de quimioterapia.

También es sabido que aquellos pacientes en los que en el estadiaje quirúrgico conseguido tras linfadenectomía retroperitoneal no presentan metástasis la posibilidad de progresión a distancia es del 10%, mientras que aquellos que presentaron metástasis, el 30% progresarán en lugares distantes, salvo que se les aplique tratamiento coadyuvante con quimioterapia logrando reducir así el porcentaje de progresión del 30 hasta un 2% (40). El riesgo de progresión local a nivel retroperitoneal tras la linfadenectomía es de un 2%. Autores como Hermans refieren que los tumores con invasión vascular y un alto porcentaje de carcinoma embrionario tienen más posibilidades de recurrir a distancia tras la linfadenectomía en los supuestos estadios I, por lo que en estos casos quizá se podría evitar la cirugía comenzando con quimioterapia sistémica (41).

Los que abogan por la linfadenectomía en estadio I se basan en el ahorro que supone en cuanto a la realización de determinaciones analíticas y de pruebas de imagen de control, ya que permite la reducción de los TAC periódicos, no debiendo ser tan estricto en los controles, aparte de lograr limitar la progresión tanto a distancia como a nivel local (42).

Conociendo que la posibilidad de que las masas residuales no seminomatosas postquimioterapia contengan tumor viable es del 10%, de que contengan teratoma es del 50% y de que presenten tejido necrótico o fibrótico del 40%, y a pesar de que en la actualidad no hay buenos métodos predictivos válidos ni histológicos ni de imagen incluyendo el PET para tratar de predecir la posibilidad de tumor viable en la masa residual, la resección de cualquier masa > 1 cm en el diámetro trasverso, o > 20 cc de volumen medido por TAC estará indicada, siempre que se haya conseguido la normalización de los marcadores tumorales (42). Los mismos autores recomiendan la exéresis de cualquier masa residual reconocible, ya que incluso en las < 1 cm existe un 8% de posibilidades de existir tumor viable y un 20% de que contengan teratoma (43). La presencia de teratoma en el teste también hace aconsejable la exéresis de cualquier masa independientemente del tamaño (42).

En cuanto a la extensión de la cirugía retroperitoneal, en la actualidad deberá ser extensa y completa en los casos de grandes masas residuales, cuando existan en situación interaortocava o cuando la localización no corresponda a la situación previsible en relación al teste afectado (42-44). Las masas < 5 cm sin los supuestos anteriores pueden ser reseccadas sin ampliar la exéresis a

otros territorios, ya que se ha comprobado un buen comportamiento oncológico, disminuyendo las complicaciones (32,44). Asimismo las grandes masas teratomatosas pueden ser sometidas a cirugía no ampliadas asegurándose su correcta resección. El concepto de "conseguir una correcta exéresis de la masa residual debe primar sobre el conseguir una linfadenectomía completa" (14).

El momento óptimo para la realización de la cirugía se encuentra entre las 4 y 6 semanas tras la cumplimentación de la quimioterapia (12).

La linfadenectomía retroperitoneal iterativa estará indicada luego del correcto tratamiento citostático, después de recidivas, al igual que cuando se indicó tras la primera inducción, logrando supervivencias del 67-75% (43).

Los estudios encaminados a predecir la posibilidad de necrosis en las masas residuales, que emplean el valor de la alfafetoproteína previa, por debajo y encima de 20 ng/ml, y la contracción del volumen pre- y post-quimioterapia han determinado el valor predictivo independiente de necrosis cifrado en una seguridad diagnóstica del 75 con un 20% de falsos positivos (45).

Asimismo, la cirugía estará indicada en aquellas masas residuales que presenten crecimiento, independientemente de que presenten cambios tomográficos que orienten hacia la existencia de teratoma, incluso en los casos en los que no se identificó teratoma en la pieza testicular, a fin de evitar el temido teratoma gigante y la transformación del teratoma hacia elementos sarcomatosos (46).

En los casos de crecimiento teratomatoso gigante y en aquellos en los que existan varias masas residuales la linfadenectomía ha de ser ampliada, no valiendo tan solo la resección de la masa residual como en los casos en los que esta sea única (3).

El empleo de PET-TAC en las masas no seminomatosas tiene sus limitaciones derivadas en la dificultad para interpretar lesiones < 1cm, en la no diferenciación de masas teratomatosas, y en la alta posibilidad de falsos positivos en tejidos que presentan inflamación granulomatosa (37). Probablemente en un futuro cercano se depuren las indicaciones y técnicas para el estudio mediante PET de los tumores en estadio I, en la valoración de las masas residuales y en aquellos casos con elevación de marcadores tumorales específicos sin evidencia de crecimiento metastásico.

En los casos que presenten masas residuales retroperitoneales y en otras localizaciones, generalmente pulmonares, mediastínicas, o supraclaviculares, sólo si las primeras, tras su exéresis, presentan necrosis, y las segundas tienen un tamaño < 15 mm se pueden observar estrictamente (12). La discordancia entre la histología retroperitoneal y la supradiafragmática supone entre el 35 y el 50% de los casos, de tal manera que en el 90% contendrán necrosis si en la resección retroperitoneal no existía teratoma ni tumor viable (43).

En el caso de nódulos pulmonares bilaterales, si en uno de los lados la histología no demuestra células tumorales, no sería necesario continuar con la resección del lado contrario (43).

Dentro de la cirugía del tumor testicular no hay que olvidar la posibilidad de realizar cirugía de *salvataje* "desperation surgery" en casos de progresión bioquímica a pesar de los citostáticos, o en aquellos casos en los que no existan ya opciones de terapia con quimioterapia. En estos casos puede lograrse hasta un 25% de supervivencia a largo plazo (36,42,43). En estos casos sería interesante una correcta evaluación de los pacientes quimiorresistentes, adelantándose la cirugía sin llegar a dosis limitantes de quimioterapia que pudieran cerrar puertas terapéuticas en un futuro.

La presencia de metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico, presentes en un 10% de los pacientes con tumores avanzados (12) ofrece un pobre pronóstico, con un 30-40% de supervivencia, pero peor aún es en los casos en los que las metástasis aparecen durante la progresión de la enfermedad tras el primer tratamiento en la supervivencia que se cifra en torno al 2-5%. Aunque la quimioterapia es la primera opción para estos pacientes, se considerará la cirugía para lesiones solitarias persistentes, aunque siempre dependiendo del estadio sistémico, la histología primitiva y la localización cerebral de la lesión.

CONCLUSIONES

La orquiectomía radical inguinal sigue siendo el *gold standard* en el tratamiento primario del tumor testicular proporcionando el control de la enfermedad primaria, y ofreciendo un correcto estudio histopatológico. En ciertos supuestos, como cuando exista sospecha de lesiones benignas, en pacientes con tumores bilaterales sincrónicos, en pacientes monoórquidos siempre que la lesión tumoral tenga un tamaño < 25 mm, sin afectación de la rete testis, y que muestren cifras normales de testosterona sérica se puede plantear la orquiectomía parcial.

Según las diferentes escuelas, europeas y americanas, la práctica de la linfadenectomía retroperitoneal de estadiaje encuentra diferentes orientaciones e indicaciones. La técnica ha evolucionado, intentando en los estadios I que sea económica o reducida, prácticamente de estadiaje. Asimismo, en la actualidad la linfadenectomía de estadiaje deberá realizarse bajo las normas de conservación nerviosa, *nerve-sparing*, a fin de conservar en un alto porcentaje de casos la eyaculación.

La linfadenectomía de masas residuales estará indicada en los casos de seminoma cuando la lesión sea > 3 cm, con imágenes PET positivas, o cuando la biopsia demuestre la existencia de tumor viable, así como cuando se produzca una recidiva en el tamaño luego de la remisión.

En los casos de tumor no seminomatoso la cirugía retroperitoneal postquimioterapia estará indicada en masas > 1 cm con negativización de marcadores tumorales o cuando estos se mantengan estables sin haber logrado su negativización. También se indica en masas < 1 cm que presentaron teratoma en la lesión testicular primaria, y cuando exista crecimiento de la masa ganglionar a pesar del tratamiento citostático. Aunque sea

infrecuente también estará indicada ante masas quimioresistentes, en forma de cirugía de salvataje.

Deberán ser resecaadas las masas residuales de cualquier localización extraabdominal, aunque en el caso de las pulmonares, en relación a su tamaño, a su bilateralidad y a la histología de las retroperitoneales algunas podrán ser observadas.

Es obligatoria la resección de cualquier masa germinal extragonadal luego del tratamiento citostático independientemente de su tamaño.

La metástasis cerebral se debe resecaar luego de la inducción con citostáticos, siempre que el abordaje sea posible.

AGRADECIMIENTOS

Al doctor José Luis Lozano Ortega, miembro del Servicio de Urología del Hospital de Cruces, por sus dibujos médicos.

CORRESPONDENCIA:

Roberto Llarena Ibarguren
Servicio de Urología
Hospital de Cruces
Plaza de Cruces, s/n
Barakaldo, Bilbao
e-mail: rllarena@euskalnet.net

BIBLIOGRAFÍA

- Leiva O, Extramiana J. Tratamiento quirúrgico en los tumores testiculares de células germinales. *Rev Cancer* 1989; 3(1): 22-7.
- Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on testicular cancer. European Association of Urology; 2009.
- Germá-Lluch JR, García del Muro X, Maroto P, et al. Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumors of the testis: the experience of Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol* 2002; 42: 533-63.
- Leibovitch L, Banier J, Foster RS, Donohue JP. The clinical implications of procedural deviations during orchiectomy for nonseminomatous testis cancer. *J Urol* 1995; 154(3): 935-9.
- Capelcuto CC, Clark PE, Ransil BJ, Loughlin KR. Testis cancer: a review of scrotal violation in testicular cancer: is adjuvant therapy necessary? *J Urol* 1995; 153(3): 981-5.
- Fernández T, Miñana B, Chaves A, Guzmán P, Hita G, Cuesta FJ, Lorca J. Tratamiento conservador del tumor testicular de células germinales. *Actas Urol Esp* 2000; 24(10): 10-6.
- Richie JP. Simultaneous bilateral tumors with unorthodox management. *Word J Urol* 1984; 2: 74.
- Albers P. Organ-sparing surgery for testicular lesions. *Eur Urol* 2006; 522-4.
- Weissbach L. Organ preserving surgery of malignant germ cell tumors. *J Urol* 1995; 153: 90.
- Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, et al. Guidelines on testicular cancer. *Eur Urol* 2005; 48: 885-94.
- Herr HW, Sheinfeld J. Is biopsy of the contralateral testis necessary in patients with germ cell tumors? *J Urol* 1997; 158(4): 1331-4.
- Krege S, Beber J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part I. *eur Urol* 2008; 53: 478-96.
- Pertusa C, Llarena R, Lozano JL. Cirugía del retroperitoneo: linfadenectomías y tumores. *Tratado de Urología*. Barcelona: Prous science; 2006. p. 2499-519.
- Cruceyra G, Martínez V, González V, Leiva O. Tratamiento quirúrgico de los tumores de testículo de células germinales. *Rev Cancer* 2003; 17(5): 191-8.
- Bush FW, Sayegh ES. Roentgenographic visualization of human testicular lymphatics: a preliminary report. *J Urol* 1963; 89: 106-11.
- Ray B, Hajdy SI, Whitmore WF. Distribution of retroperitoneal lymph node metastases in testicular germinal tumors. *Cancer* 1974; 33: 340-8.
- Donohue JP. Retroperitoneal lymphadenectomy: the anterior approach including bilateral suprarenal hilar dissection. *Urol Clin North Am* 1977; 4: 509-19.
- Chang SS, Mohsemi HF, Leon A, Sherinfeff J. Paracolic recurrence: the importance of wide excision of the spermatic cord at retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 2002; 167: 94-6.
- Pohar KS, Rabbani F, Bols GJ, Motzer RJ, Bajorin D, Sheinfeld J. Results of retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I and II pure embryonal carcinoma of the testis. *J Urol* 2003; 170: 1155-8.
- Fossa SD, Kleep I, Ous I, et al. Unilateral retroperitoneal lymph node dissection in patients with nonseminomatous testicular tumor in clinical stage I. *Eur Urol* 1984; 10: 17-30.
- Villavicencio H, Solé FJ, Germá JR. Controversi nei trattamenti attuali dei tumori testicolari. *Acta Médica Ediciones Congresos* 1986; 22: 81-91.
- Donohue JP, Foster RS, Geier G, et al. Preservation of ejaculation following nerve sparing retroperitoneal lymphadenectomy (RPLND). *J Urol* 1988; 176: 208-11.
- Kaiho Y, Nakagawate H, Takeuchi A, et al. Electrostimulation of sympathetic nerve fibers during nerve-sparing laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in testicular tumor. *Intern J Urol* 2003; 10: 284-6.
- Rabbani F, Goldenberg SE, Gleave ME, et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for postchemotherapy residual masses: Is a modified dissection and resection of residual masses sufficient? *Br J Urol* 1998; 81: 295.
- Beck SDW, Foster RS, Bihrlé R, Koch MO, Wahle GR, Donohue JP. Aortic replacement during post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 2001; 165(5): 1517-20.
- Logothetis CJ, Samuels ML, Trinidad A, et al. The growing teratoma syndrome. *Cancer* 1982; 50: 199.
- Spieß PE, Kassouf W, Brown GA, et al. Surgical management of growing teratoma syndrome: the MD Anderson Cancer Center experience. *J Urol* 2007; 177(4): 1330-4.
- Donohue JP, Rowland RG. Complications of retroperitoneal lymph node resection. *J Urol* 1981; 125: 238-52.
- Baniel J, Foster RS, Rowland RD, et al. Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 1995; 153: 976.
- Mosharafa AA, Foster RS, Koch MO, Bihrlé R, Donohue P. Complications of post-chemotherapy lymph node dissection for testis cancer. *J Urol* 2004; 171(5): 1839-41.
- Rassweiler JJ, Scheitlin W, Heidenreich A, Laguna MP, Janetschek G. Laparoscopic retroperitoneal node dissection: does it still have a role in the management of clinical stage I nonseminomatous testis cancer? A european perspective. *Eur Urol* 2008; 104-19.
- Steiner H, Zngeri F, Stöhr B, et al. Results of bilateral nerve sparing laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection

- for testicular cancer. *J Urol* 2008; 180(4): 1348-53.
33. Rubio JL, Solsona E. Tratamiento quirúrgico del tumor testicular germinal en estadio I. *Arch Esp de Urol* 2000; 53(6): 491-9.
 34. Williams SB, Steele GS, Richie JP. Primary retroperitoneal lymph node dissection in patients with clinical stage IS testis cancer. *J Urol* 2009; 182, 6: 2716-20.
 35. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology v2-2-2008. Available at: www.nccn.org/professionals/.../f_guidelines.asp
 36. European Association of Urology. Available at: www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Testis_Cancer.pdf.
 37. Flechon A, Bompas E, Biron P, Droz J. Management of post-chemotherapy residual masses in advanced seminoma. *J Urol* 2002; 168(5): 1975-9.
 38. de Santis M, Bechener A, Bokemeyer C, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography as predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(6): 1034-8.
 39. Mosharafa AA, Foster RS, Leibovich BC, et al. Is post-chemotherapy resection of seminomatous elements associated with higher acute morbidity? *J Urol* 2003; 169(6): 2126-8.
 40. Williams SB, McDermott DW, Dock W, et al. Retroperitoneal lymph node dissection in patients with high risk testicular cancer. *J Urol* 2009; 181(5): 2097-102.
 41. Hermans BP, Sweeney CJ, Foster RS, et al. Risk of systemic metastases in clinical stage I nonseminoma germ cell testis tumor managed by retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 2000; 163(6): 1721-4.
 42. Heidenrieck A, Pfister D, Witthuhn R, Thüer D, Albers P. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer; radical or modified template resection. *Eur Urol* 2009; 55: 217-26.
 43. Heidenreich A, Thüer D, Plyakov S. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced germ cell tumors of the testis. *Eur Urol* 2008; 53: 260-74.
 44. Pizzocaro G, Guarneri. Consequences of missed nodes during retroperitoneal lymph node dissection and how to avoid them. *Eur Urol* 2009; 8: 470-7.
 45. Albers P, Weissbach I, Krege S, et al. German Testicular Cancer Study Group. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of a prospective multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol* 2004; 171: 1835-8.
 46. Torer GC, Panicek D, Heelan R, et al. Adjuvant surgery after chemotherapy for non-seminomatous germ-cell tumors: recommendations for patients selection. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1683.

Seminoma

M. OCHOA DE OIZA, J. MARTÍN LIBERAL, X. GARCÍA DEL MURO SOLANS

Unidad de tumores genitourinarios y sarcomas. Servicio de Oncología Médica. Instituto catalán de Oncología L'Hospitalet. Barcelona

RESUMEN

Los tumores germinales testiculares forman parte de un amplio grupo de tumores germinales que pueden aparecer a lo largo de toda la línea media, siendo la localización gonadal la más frecuente. Un subtipo de estos tumores es el seminoma testicular, que es más frecuente en pacientes entre los 30 y 40 años de edad. Los marcadores tumorales del seminoma son la LDH y la β HCG, y tienen utilidad en el diagnóstico y seguimiento.

Para el tratamiento de los estadios I ha surgido la opción de una estrategia adaptada al riesgo de recidiva como alternativa al seguimiento, a la radioterapia o a la quimioterapia. En los estadios II, la quimioterapia se está utilizando cada vez más en contraposición a la radioterapia, sobre todo por los efectos secundarios a largo plazo. En los estadios III y IV, el tratamiento es la quimioterapia basada en platino, y el número de ciclos varía en función de la categoría pronóstica de la IGCCCG.

PALABRAS CLAVE: Tumores germinales testiculares. Seminoma. Estrategia adaptada al riesgo. Quimioterapia.

ABSTRACT

Testicular germ cell tumors are part of a wide group of germ cell tumors which can appear along the middle-line, being the gonads the most frequent localization. Seminoma is a subtype of these testicular tumors, and appears more frequently among patients between 30 and 40 years of age. Two tumor markers which are useful for diagnosis and follow-up are LDH and β HCG.

For stage I seminomas, a risk adapted management has emerged as an alternative to follow-up, radiotherapy or chemotherapy. In stage II seminomas, chemotherapy is being more frequently used compared to radiotherapy because of the long-term side effects of the radiotherapy. For stage III and IV seminomas, the treatment is platin-based chemotherapy, and the number of cycles to receive varies regarding the risk classification of the IGCCCG.

KEY WORDS: Testicular germ cell tumor. Seminoma. Risk adapted management. Chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

Los tumores germinales testiculares forman parte de un amplio grupo de tumores germinales que pueden aparecer a lo largo de toda la línea media, siendo la localización gonadal la más frecuente. Estos tumores se caracterizan por proceder de células germinales primordiales. En concreto, los tumores germinales testiculares son los más frecuentes dentro de este grupo y son la neoplasia más frecuente en varones entre los 15-35 años de edad (1).

Los tumores germinales testiculares están formados por el tipo seminoma y no seminoma. En este trabajo trataremos exclusivamente del subtipo seminoma.

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente el 40-50% de los tumores germinales testiculares son seminomas; el 60% restante corresponde a no seminomas. Se está observando a nivel mundial un aumento progresivo de la incidencia, y se cree que

esto es debido a cambios en la exposición a factores ambientales (2). Los tumores tipo seminoma son más frecuentes en pacientes entre los 30 y 40 años de edad.

HISTOPATOLOGÍA

Los seminomas pueden ser del subtipo clásico o espermatocítico. El subtipo espermatocítico es una histología infrecuente y tiene una evolución clínica diferente: rara vez metastatiza y es más frecuente en pacientes más mayores: el tratamiento es la orquiectomía.

Para hacer el diagnóstico de seminoma, es precisa la existencia de seminoma puro en la histología y de la normalidad de los niveles séricos de alfa-fetoproteína, un marcador exclusivo de tumores no seminoma. Puede haber células gigantes sincitiotrofoblásticas y niveles elevados de hormona gonadotrófica coriónica en aproximadamente un 20% de los casos, dato que no cambia el pronóstico (1).

MARCADORES TUMORALES

Los marcadores que tienen un papel en los tumores germinales tipo seminoma son la hormona gonadotrófica coriónica (β HCG) y la lactato deshidrogenasa (LDH). La presencia de alfa-fetoproteína es incompatible con el diagnóstico de seminoma ya que este marcador se asocia a la presencia de carcinoma embrionario y tumor del seno endodérmico, por lo que ante la presencia de alfa-fetoproteína, se deberá hacer el diagnóstico de tumor germinal no seminoma.

La β HCG es una hormona que, en situaciones normales, está presente en mujeres embarazadas, ya que es sintetizada por células del sincitiotrofoblasto, una estructura de la placenta. Es una hormona característica de algunos subtipos de tumor germinal testicular no seminoma, pero también puede estar presente en un 20% de seminomas ya que estos pueden tener células sincitiotrofoblásticas.

Otro marcador es la LDH. Consiste en una proteína que se expresa en condiciones normales por células del corazón, músculo liso, hígado y riñón, entre otros. Está elevada en múltiples enfermedades malignas y no malignas y por tanto no es un marcador específico de tumores germinales. Se ha observado que aunque es menos específica que la β HCG, puede estar presente en el 70% de los pacientes con seminoma avanzado.

Los marcadores tumorales en los seminomas tienen utilidad tanto en el diagnóstico –para la clasificación pronóstica internacional, dado que la cifra total es un reflejo del volumen tumoral– como en el seguimiento. Nos sirve para poder verificar ausencia de enfermedad metastásica en pacientes sin enfermedad macroscópica y, por tanto, poder clasificar con fiabilidad a pacientes dentro del estadio IA. En pacientes con enfermedad avanzada, nos serán de utilidad para monitorizar respuesta a la QT ya que observaremos un descenso progresivo de los marcadores; por otra parte, si estos no se negativizan, será indicio de resistencia al tratamiento.

La especificidad de la β HCG es muy alta, lo que nos permite considerar que un tumor está en progresión si se observa un ascenso de sus cifras.

Es importante tener en cuenta el fenómeno de lisis tumoral: tras el primer ciclo de QT se puede observar un ascenso brusco de los marcadores tumorales, presentando posteriormente nuevo descenso (3).

HISTORIA NATURAL

La diseminación tumoral es inicialmente por vía linfática a nivel de ganglios retroperitoneales, y las localizaciones más frecuentes dependen del lado testicular afecto. En el caso de los tumores testiculares izquierdos, la diseminación es a ganglios paraaórticos, mientras que los derechos diseminan a nivel de los ganglios interaortocava, aunque infrecuentemente también pueden diseminarse a nivel paraaórtico. El siguiente nivel de drenaje linfático es a nivel de los ganglios iliacos pudiendo ascender hasta los ganglios supraclaviculares. Puede existir también diseminación hematogena con aparición de metástasis pulmonares como la localización más frecuente; otras localizaciones de diseminación a distancia son hígado, sistema nervioso central y huesos.

Cabe destacar que la evolución de los tumores testiculares tipo seminoma es más lenta que los no-seminoma, y la diseminación hematogena suele ser tardía, en contraposición a los no-seminoma, donde las metástasis pulmonares pueden aparecer en momentos más iniciales de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

En estos tumores es fundamental la sospecha clínica. La presentación clínica más frecuente es el aumento indoloro del tamaño testicular, lo que nos debe hacer sospechar un tumor testicular. En casos en que la enfermedad esté avanzada, los síntomas dependerán de la localización de las metástasis, siendo por ejemplo el dolor lumbar un síntoma frecuente ante afectación ganglionar retroperitoneal.

Una ecografía testicular nos podrá caracterizar la lesión tumoral, y una analítica con marcadores tumorales nos confirmará el diagnóstico de tumor germinal testicular.

El estudio de extensión se deberá completar con un TAC abdomino-pélvico y una radiografía de tórax (4).

ESTADIAJE Y FACTORES PRONÓSTICOS

El estadiaje en los tumores testiculares se correlaciona con el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad.

Los sistemas utilizados para el estadiaje son el TNM (1), la clasificación del Royal Marsden Hospital y la clasificación pronóstica internacional (Internacional Germ Cell Cancer Collaborative Group) (Tablas I y II) (5).

La clasificación pronóstica se aplica a tumores avanzados (a partir del estadio II incluido) y tiene en cuenta la presencia de metástasis viscerales extrapulmonares.

Es importante objetivar una negativización de los marcadores tumorales para poder confirmar un estadio I, ya que si tras la orquiectomía los marcadores persisten positivos y no hay metástasis, estos serían el único indicio de enfermedad subclínica.

En cuanto a la clasificación pronóstica para los tumores tipo seminoma, se tienen en cuenta la presencia de metástasis viscerales extrapulmonares. Aunque es cierto que la supervivencia de estos pacientes ha aumentado considerablemente con los logros terapéuticos, aún fallecen de esta enfermedad un 10-20%, lo que hace que se clasifique a los pacientes según el riesgo de recidiva. Actualmente la clasificación más utilizada es la Clasificación Pronóstica Internacional (IGCCCG): dentro de los seminomas solamente se clasifica a los pacientes en buen pronóstico (ausencia de metástasis viscerales extrapulmonares) o pronóstico intermedio (metástasis viscerales extrapulmonares). En el grupo de mal pronóstico sólo se incluyen pacientes con tumores no seminoma.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial en todos los tumores germinales testiculares es la orquiectomía. Esta maniobra terapéutica inicial es muy importante independientemente del estadio, ya que así extirpamos el tumor primario que está alojado en una zona protegida de la quimioterapia.

La orquiectomía debe ser por vía inguinal ya que el drenaje linfático escrotal es diferente al drenaje testicular, y si se realiza un abordaje por vía escrotal, podemos modificar la diseminación tumoral, favoreciendo una diseminación ganglionar inicial hacia ganglios inguinales y pélvicos.

TABLA I
CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA DE LA IGCCCG

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

ESTADIO I

El 75% de los pacientes afectados de seminoma se encuentran en estadio I en el momento del diagnóstico. El porcentaje de supervivencia es superior al 95% independientemente de la actitud terapéutica seguida, ya que las recidivas pueden ser rescatadas con quimioterapia; esto permite una política adaptada al riesgo.

Por tanto, dado que el porcentaje de curación es tan elevado, lo que se busca actualmente es mantener estos resultados pero disminuyendo la toxicidad relacionada con el tratamiento.

Hasta hace pocos años el manejo terapéutico de los tumores germinales testiculares estadio I era el tratamiento con radioterapia adyuvante. El tratamiento consistía en radioterapia profiláctica sobre el retroperitoneo (cadena ganglionar paraaórtica e iliaca ipsilateral) a una dosis de alrededor de unos 20 Gy (6). La administración de un campo limitado a región paraaórtica sin incluir los ganglios linfáticos ilíacos homolaterales mostró una similar eficacia con menor toxicidad, aunque podría asociarse a una mayor recidiva pélvica (7).

Con este tratamiento se obtenían unas tasas de recidiva inferiores al 5%, habitualmente fuera del campo de irradiación. La radioterapia, sin embargo, se ha asociado en múltiples series al desarrollo de toxicidad tardía severa. Si bien es altamente infrecuente, el desarrollo de segundas neoplasias radioinducidas puede ser particularmente grave en un tumor curable, como es el seminoma.

En un artículo publicado por Warde y cols., se observó que el porcentaje de recidivas en pacientes estadio I que no recibieron tratamiento complementario con RDT (post orquiectomía) era de alrededor del 15-20% (8).

Esto significa que el restante 80% serían curados con orquiectomía exclusivamente sin necesidad de tratamiento complementario. El hecho de tratar a todos los pacientes con radioterapia profiláctica implica que estamos administrando un tratamiento innecesario a un 80% de los pacientes; además, dicho tratamiento no está exento de efectos secundarios a largo plazo como mayor incidencia de segundas neoplasias (9-12).

Actualmente la alternativa a la radioterapia es el seguimiento, con el que se evita la administración de un tratamiento a pacientes que no recidivarán. Es impor-

TABLA II

CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS DEL ROYAL MARSDEN HOSPITAL

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

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

tante que dicho seguimiento sea estrecho para poder detectar precozmente las recidivas y poder rescatarlas con tratamiento. Las recidivas son más frecuentes dentro de los 2 primeros años tras la orquiectomía. El seguimiento se basa en controles clínicos con determinaciones periódicas de marcadores tumorales y TAC abdominal. En los casos en que el seguimiento estrecho no sea factible, se deberá administrar tratamiento complementario a la orquiectomía.

La supervivencia con seguimiento es similar a la radioterapia clásica dado que las recidivas responden al tratamiento de rescate con quimioterapia, obteniendo una supervivencia a 5 años cercana al 100% (13,14).

Se han detectado unas características patológicas asociadas a mayor riesgo de recidiva en pacientes con seminoma estadio I tratados exclusivamente con orquiectomía. En un gran estudio retrospectivo donde se revisaron pacientes de cuatro estudios observacionales, se objetivó que los factores patológicos que estaban relacionados con mayor riesgo de recidiva eran tamaño tumoral mayor de 4 cm e invasión de la rete testis. El riesgo de recidiva si sólo tenían uno de estos dos factores era de aproximadamente el 15%, y si tenían los 2 factores de riesgo, era del 31%. Por tanto, aquellos pacientes que tuvieran tamaño tumoral superior a 4 cm e invasión de la rete testis tenían tres veces mayor riesgo de recidiva que si no tenían ninguno de estos dos factores (15). Estos factores podrían ser útiles para definir el grupo de pacientes candidatos a recibir tratamiento complementario a la orquiectomía para disminuir el riesgo de recidiva.

El uso de quimioterapia fue posterior al de la radioterapia. En un ensayo se randomizaron pacientes con seminoma estadio I orquiectomizados a una rama de radioterapia y otra de quimioterapia con un ciclo de carboplatino AUC x 7. Se observó que los resultados en cuanto a tiempo libre de progresión eran los mismos en ambas ramas, demostrándose por tanto la no inferioridad del carboplatino respecto a la radioterapia, y observándose menor toxicidad (16).

Una estrategia más novedosa y probablemente más racional, consistió en la administración de dos ciclos de carboplatino AUC x 7 cada 21 días en aquellos pacientes con alguno de los dos factores de riesgo descritos (tumor > 4 cm e invasión de la rete testis) como tratamiento complementario a la orquiectomía. En un estudio del Grupo Germinal, este abordaje en una serie de 314 pacientes resultó en una tasa de recidiva del 6 y 3,3% de los pacientes sin factores de riesgo en seguimiento y los que poseían alguno de los factores en carboplatino, respectivamente. La supervivencia libre de recidiva a 5 años para cada grupo fue 93,4 y 96,2%, respectivamente. La supervivencia global fue del 100%, tras una mediana de seguimiento de 34 meses (13).

Por tanto, en los pacientes con seminoma estadio I, una estrategia adaptada al riesgo es segura y factible, y puede ser considerada una alternativa a otras aproximaciones sistemáticas, como el seguimiento, la radioterapia y la quimioterapia.

ESTADIO AVANZADO

ESTADIO II

Radioterapia (RT)

Dada la gran sensibilidad del seminoma a la RT, esta modalidad ha sido considerada clásicamente como el tratamiento de elección en los estadios IIA y IIB. Numerosos trabajos han mostrado excelentes resultados con este tipo de tratamiento. Así, por ejemplo, podemos destacar tres series prospectivas donde se concluye que la RT es altamente efectiva en pacientes con seminoma estadio IIA y IIB mientras que la QT sería el tratamiento de elección para los estadios IIC (17-19).

En estos estudios, y de manera habitual en la práctica clínica diaria, la dosis administrada era de entre 25 y 40 Gy y el campo de irradiación incluía los ganglios linfáticos pélvicos ipsilaterales y paraaórticos, y el esquema de QT era principalmente etopósido 100 mg/m² y cisplatino 20 mg/m² por cinco días (19).

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

Quimioterapia (QT)

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

La primera experiencia con QT de primera línea en el tratamiento del seminoma en estadio II precoz fue publicada por Krege y cols. en 2006 utilizando un solo fármaco. Consistía en un ensayo clínico prospectivo fase II, donde 108 pacientes con seminoma estadio IIA y IIB sin tratamiento previo recibieron carboplatino AUC 7 mg/min/ml cada 28 días por 3 ciclos o por 4 ciclos, respectivamente. Se observó una tasa global de fallo al tratamiento del 18%. Estos resultados tan pobres en el contexto de una enfermedad con una alta tasa de curación, llevaron a la conclusión de que 4 ciclos de carboplatino AUC 7 en monoterapia no es un tratamiento efectivo para erradicar las metástasis retroperitoneales en pacientes con seminomas estadios IIA y IIB (20).

Frente a los decepcionantes resultados conseguidos en monoterapia, 2 estudios randomizados han demostrado que la QT de combinación basada en cisplatino es

más activa que el carboplatino solo, en pacientes con seminoma avanzado.

El primero de ellos, realizado por Horwich y cols. y publicado en 2000, comparaba los resultados obtenidos utilizando carboplatino en monoterapia *versus* la combinación de etopósido con cisplatino (EP). La tasa de supervivencia a 3 años de los pacientes que recibieron monoterapia fue del 84% mientras que en los pacientes tratados con la combinación fue del 89%.

Este trabajo, diseñado como un estudio de equivalencia, no demostró diferencias estadísticamente significativas en los objetivos principales de supervivencia, por lo que el papel del carboplatino en monoterapia como tratamiento inicial del seminoma avanzado no puede ser recomendado (21).

El segundo de los ensayos que mostró la superioridad del tratamiento basado en cisplatino fue el publicado por Bokemeyer y cols. en el *British Journal of Cancer* en 2004. En él, se realizó un análisis conjunto de los datos individuales de dos ensayos clínicos randomizados europeos que comparaban la eficacia del tratamiento con carboplatino en monoterapia frente a la combinación basada en cisplatino. El análisis mostró que los pacientes tratados con carboplatino exclusivamente tenían una tasa de supervivencia libre de progresión a menos de 5 años del 72 frente al 92% alcanzado en el tratamiento de combinación.

El trabajo más reciente y que muestra de manera más concluyente la efectividad del tratamiento de combinación de QT basado en cisplatino es el llevado a cabo por el Grupo Germinal publicado recientemente en *Journal of Clinical Oncology*. Se realizó un estudio observacional prospectivo multicéntrico de 72 pacientes recogidos entre 1994 y 2003 con el diagnóstico de seminoma clásico obtenido tras orquiectomía inguinal. La media de edad fue de 32 años (rango entre 23 y 66 años) y la estadificación fue IIA en 18 pacientes y IIB en 54. En cuanto al régimen de QT recibido, 60 pacientes recibieron etopósido 100 mg/m²/día y cisplatino 25 mg/m²/día por 4 días cada 3 semanas (E400P) mientras que 12 de ellos recibieron etopósido 100 mg/m²/día y cisplatino 20 mg/m²/día durante 5 días cada 3 semanas añadiéndose bleomicina semanal 30 mg (BEP). Nueve pacientes recibieron un total de 3 ciclos, 60 pacientes recibieron 4 ciclos y 3 pacientes recibieron más de 4 ciclos.

Se obtuvieron 60 respuestas completas (83%) y 12 (17%) respuestas parciales con masa residual y marcadores tumorales negativos. No se evidenció ningún fallo al tratamiento. En dos pacientes se practicó cirugía de la masa residual con un análisis anatómo-patológico que demostró necrosis y fibrosis en ambos casos.

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

y 3 pacientes fallecieron durante el seguimiento por causas no relacionadas con el tumor germinal. En ninguno de estos últimos se encontró evidencia de seminoma en el momento del *exitus*.

En cuanto a la supervivencia libre de progresión estimada a 5 años, en los pacientes con estadio IIA resultó del 100% mientras que en el estadio IIB fue del 87%. En total, la tasa de supervivencia global de los 2 grupos fue de 95% (22).

Recomendaciones de tratamiento

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

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

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

Esto, sumado a los estudios publicados en los últimos años está haciendo que, progresivamente, la QT sea más utilizada que la RT en la práctica clínica diaria.

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

Como alternativa terapéutica, la RT debe alcanzar unas dosis totales de entre 36-40 Gy y los campos de irradiación deben incluir los ganglios retroperitoneales, el hilio renal y los ganglios pélvicos ipsilaterales, entre D10-D11 como límite superior y por debajo del agujero obturador como límite inferior (23,24).

ESTADIO III-IV

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

El tratamiento más comúnmente extendido para el seminoma en estadios más avanzados es la QT basada en platino. La RT tiene un papel francamente limitado y

es la combinación de fármacos citostáticos la que consigue, aun en las fases más tardías de la enfermedad, una elevada tasa de curaciones.

Radioterapia

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

Quimioterapia

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

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

Buen pronóstico de la IGCCCG

En este grupo de pacientes, el tratamiento con BEP por 3 ciclos es el que se ha mostrado más eficaz.

Un ensayo realizado por la EORTC publicado en 2001 comprobó la equivalencia de 3 vs. 4 ciclos de BEP y del esquema de administración en 5 días vs. el de 3 días en tumores germinales de buen pronóstico. La supervivencia libre de progresión a 2 años fue de aproximadamente el 90% independientemente del número de ciclos administrados. Sin embargo, la toxicidad en forma de ototoxicidad, neurotoxicidad periférica o síndrome de Raynaud fue mayor en el grupo con el esquema de tratamiento de 3 días (25).

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

Así, un ensayo fase III randomizado publicado en 1995 fue diseñado para determinar si 3 ciclos de EP eran equivalentes en cuanto a eficacia a 3 ciclos de BEP en pacientes con tumores germinales diseminados de buen pronóstico. Se observó un mayor número de fallos al tratamiento en los pacientes que no recibieron bleomicina. Además, la supervivencia global resultó menor (95 vs. 86%) en la rama sin bleomicina, siendo el perfil de toxicidad similar en ambos grupos (26).

Otra alternativa investigada ha sido la sustitución de cisplatino por carboplatino, un análogo que no posee la severa toxicidad renal y neurológica del cisplatino, pero se ha observado menor actividad antitumoral de dicho fármaco en estos pacientes (27).

Estos trabajos permiten asegurar que, por el momento, no es posible reducir la toxicidad relacionada con la bleomicina o el cisplatino sin comprometer la eficacia, por lo que dichos fármacos deben ser parte integrante del tratamiento de QT en los pacientes de buen pronóstico.

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

Pronóstico intermedio de la IGCCCG

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

El estudio de Wit y cols. publicado en 1998 muestra la equivalencia de los esquemas BEP y VIP (etopósido 75 mg/m² días 1-5, ifosfamida 1,2 g/m² días 1-5 y cisplatino 20 mg/m² días 1-5), con una menor toxicidad en el esquema BEP, por lo que es preferible el esquema con bleomicina (28).

Recomendaciones de tratamiento

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

TABLA III
ESQUEMAS DE QT MÁS HABITUALES EN EL TRATAMIENTO DEL SEMINOMA AVANZADO

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

—Buen pronóstico: BEP de 5 días x 3 ciclos.

—Pronóstico intermedio: BEP de 5 días x 4 ciclos.

En conclusión, el seminoma constituye una neoplasia altamente curable independientemente del estadio en que se diagnostique. Por ello, la obtención de la mínima morbilidad posible asociada al tratamiento es un objetivo primordial, sólo por debajo de la eficacia antitumoral. Las recomendaciones actuales van dirigidas a conseguir ambos objetivos en el mayor grado posible.

CORRESPONDENCIA:

Xavier García del Muro
Departamento de Oncología Médica
Institut Català d'Oncologia
Avda. Gran Vía, s/n, km 2,7
08907 L'Hospitalet, Barcelona

BIBLIOGRAFÍA

- Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 242-53.
- Reuter V. Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors. *Modern Pathology* 2005; 18: S51-S60.
- Germà JR, García del Muro X, Martínez M. Marcadores en los tumores germinales de testículo. *Rev Cancer (Madrid)* 1996; 10: 85-96.
- Sobin LH, Wittekind CH, editors. UICC: TNM classification of malignant tumours. Ed New York: Wiley-Liss; 2002.
- International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG). The International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor based staging system for metastatic germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594-603.
- Jones WG, Fossa SD, Mead GM, et al. 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 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol* 2005; 23: 1200-8.
- Fossa SD, Horwich A, Russell JM, et al. 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: 1146-51.
- Warde P, Gospodarowicz M, Goodman P, et al. Late relapse in patients on surveillance for stage I testicular seminoma. *Adv Biosci* 1994; 91: 193-4.
- Travis LB, Curtis RE, Storm H, et al. Risk of second malignant neoplasms among long term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1429-39.
- Bokemeyer C, Schmoll HJ. Secondary neoplasms following treatment of malignant germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1993; 11(9): 1703-9.
- Fossa SD, Langmark F, Aass N, et al. Second non-germ cell malignancies after radiotherapy of testicular cancer with or without chemotherapy. *Br J Cancer* 1990; 61: 639-43.
- Van Leeuwen FE, Stiggelbout AM, van den belt-Dusebout AW, et al. Second cancer risk following testicular cancer; a follow-up study of 1909 patients. *J Clin Oncol* 1993; 11: 415-24.
- Aparicio J, Germa JR, García del Muro X, et al. Risk adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8717-23.
- Warde P, Gospodarowicz M, Goodman P, et al. Late relapse in patients on surveillance for stage I testicular seminoma. *Adv Biosci* 1994; 91:193-4.
- Warde P, Specht L, Horwich A, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4448-52.
- Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomized trial. *Lancet* 2005; 366: 293-300.
- Warde P, Gospodarowicz M, Panzarella T, et al. Management of stage II seminoma. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 290-4.
- Classen J, Schmidberger H, Meisner C, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 1101-6.
- Chung PW, Gospodarowicz MK, Panzarella T, et al. Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. *Eur Urol* 2004; 45(6): 754-59; discussion 759-60.
- Krege S, Boergermann C, Baschek R, et al. German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). Single agent carboplatin for CS IIA/B testicular seminoma. A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). *Ann Oncol* 2006; 17(2): 276-80. (Epub 2005 Oct 27)
- Horwich A, Oliver RT, Wilkinson PM, et al. MRC Testicular Tumour Working Party. A medical research council randomized trial of single agent carboplatin versus etoposide and cisplatin for advanced metastatic seminoma. *MRC Testicular Tumour Working Party. Br J Cancer* 2000; 83(12): 1623-9.
- García-del-Muro X, Maroto P, Gumà J, et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2008; 26(33): 5416-21.
- 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: 1101-6.
- Zagars GK, Pollack A. Radiotherapy for stage II testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(3): 643-9.
- De Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in goodprognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1629-40.
- Loehrer PJ, Johnson D, Elson P, et al. Importance of bleomycin in favorable prognosis disseminated germ cell tumors: and Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1995; 13: 470-6.
- Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG, et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multiinstitutional study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 598-606.
- de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, et al. Four cycles of BEP versus four cycles of VIP in patients with intermediate prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer* 1998; 78: 828-32.

Tratamiento inicial de los tumores germinales no seminoma

J. A. ARRANZ ARIJA, R. GONZÁLEZ BECA, C. LÓPEZ LÓPEZ, P. SABIN DOMÍNGUEZ, A. SORIA LOVELLE

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

Los tumores germinales no seminomatosos de testículo son curables en una gran mayoría de los casos. Los principales factores pronósticos de recaída en pacientes con estadio I tras la orquiectomía radical son la presencia de invasión vascular en la pieza quirúrgica y de componente de carcinoma embrionario. Estos pacientes pueden ser tratados con linfadenectomía retroperitoneal, quimioterapia o vigilancia estrecha, teniendo en cuenta el riesgo de recaída y las características del paciente y del centro. En la enfermedad avanzada se recomienda quimioterapia con el esquema BEP, 3 ciclos en pacientes de buen pronóstico y 4 ciclos en pronóstico intermedio y malo de la IGCCCG. Se debe hacer resección de las masas residuales mayores de 1 cm así como vigilancia a largo plazo de posibles recaídas tardías y efectos secundarios a largo plazo.

PALABRAS CLAVE: Tumores germinales. No seminoma. Cáncer de testículo.

ABSTRACT

Nonseminoma germ cell tumors are curable in a majority of cases. In patients with stage I after radical orchiectomy, main prognostic factors for relapse are the presence of vascular invasion and embryonal carcinoma. These patients may be treated with retroperitoneal lymphadenectomy, chemotherapy, or close surveillance taking into account the risk of relapse and the characteristics of the patient and the centre. In patients with advanced disease, 3 cycles of BEP are recommended for good-prognosis patients according to the IGCCCG classification, and 4 cycles for patients with intermediate or poor prognosis. Residual masses larger than 1 cm should be resected after chemotherapy. Follow-up is recommended for detecting late relapses and long-term side effects of the treatment.

KEY WORDS: Germ cell tumors. Non-seminomatous tumors. Testicular cancer.

INTRODUCCIÓN

Como ya se ha mencionado en otros capítulos de esta monografía, la clasificación histológica de los tumores testiculares reconoce tres grandes grupos de neoplasias: tumores de células germinales, tumores de los cordones sexuales y del estroma gonadal y otros tumores (1). Dentro de los primeros, se pueden diferenciar dos grandes grupos de tumores en base a su diferentes características histológicas, comportamiento clínico, producción de marcadores y respuesta al tratamiento: seminoma y tumores germinales no seminomatosos (TGNS). En este artículo nos ocuparemos de este último grupo, en el que se incluyen distintas variedades histo-

lógicas, como carcinoma embrionario, tumor del seno endodérmico, coriocarcinoma, teratoma y, sobre todo, una amplia variedad de tumores con histología mixta, que puede incluir también un componente de seminoma.

Un 50-70% de los pacientes con TGNS tienen elevación de alfafetoproteína (AFP), un 40-60% tienen elevación de BHCG y un 90% alguno de los dos (2,3). La enzima latatodeshidrogenosa (LDH) es un marcador reconocido que se correlaciona con la cantidad de masa tumoral. Hasta un 30% de los pacientes con seminoma tienen elevación de BHCG. Desde un punto de vista práctico, todos los tumores con un componente histológico no seminomatoso y/o con elevación de alfafetoproteína al diagnóstico, deben ser tratados como un TGNS.

Tras el diagnóstico y estudio de extensión inicial de un TGNS, se debe realizar una orquiectomía radical por vía inguinal, seguida de una nueva determinación de marcadores tumorales. Estos aspectos se tratan de forma específica en otro capítulo de esta revista. Debe mencionarse que como excepción, en casos de enfermedad metastásica amenazante para la vida, la orquiectomía puede realizarse de forma diferida. En base a todo lo anterior, podremos clasificar a los pacientes como enfermedad confinada al testículo (estadio I), o enfermedad avanzada, que incluye los estadios IM+ (persistencia de marcadores elevados sin otros datos de enfermedad), estadio II, III y IV de la clasificación AJCC de 2002 (4). A su vez, los pacientes con enfermedad avanzada deben ser clasificados dentro de los grupos de pronóstico bueno, intermedio o malo de acuerdo con la clasificación internacional de consenso IGCCCG (5) (Tabla I). Antes de iniciar el tratamiento de quimioterapia, debe valorarse la realización de un espermograma y eventual criopreservación de semen en pacientes que quieran tener descendencia.

TABLA I

CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL INTERNATIONAL GERM CELL CANCER COLLABORATIVE GROUP (IGCCCG) (5)

	Buen pronóstico	Pronóstico intermedio	Mal pronóstico
<i>No seminoma</i>	Todos los criterios: AFP < 1.000 ng/ml BHCG < 5.000 UI/l LDH < 1,5 x N No primario mediastínico No metástasis viscerales extrapulmonares	AFP 1.000-10.000ng/ml BHCG 5.000-50.000 UI/L LDH 1,5 - 10 x N	Algún criterio: AFP > 10.000 ng/ml ó BHCG > 50.000 UI/l ó LDH > 10 x N Primario mediastínico o metástasis viscerales extrapulmonares
<i>Seminoma</i>	No metástasis viscerales extrapulmonares		Metástasis viscerales extrapulmonares

TRATAMIENTO DE LOS TGNS ESTADIO I

Hablamos de estadio clínico I (cI) cuando no existen indicios de actividad tumoral después de realizar al menos un TAC toracoabdominal y marcadores tumorales tras la orquiectomía radical. Un 70% de los pacientes con TGNS estadio clínico I están ya curados, por lo que su mejor opción sería no recibir tratamiento complementario. Para el resto, actualmente la mayoría de los autores recomendarían quimioterapia complementaria, y sólo unos pocos tomarían su decisión tras realizar una linfadenectomía retroperitoneal. Desafortunadamente, no disponemos de métodos diagnósticos o predictivos capaces de identificar a los pacientes que necesitan de una maniobra terapéutica adicional para curarse. En cualquier caso, con cualquiera de estas estrategias se consiguen curaciones a largo plazo cercanas al 100%.

En una revisión reciente de varias series de vigilancia sin tratamiento de pacientes, 2.701 pacientes no seleccionados con cI, y una mediana de seguimiento mínima

de 30 meses, se contabilizó un 28,6% de recaídas y un 1,5% de muertes, con una supervivencia específica del 97-99% (6). Aunque con técnicas radiológicas más modernas se pueda mejorar la estadificación retroperitoneal, el porcentaje global de pacientes que finalmente recaen sigue siendo similar (7). Entre los pacientes que recaen, la mediana de tiempo hasta la recaída es de 4 meses, aproximadamente un 80% de las recaídas ocurren en el primer año, 18% en el segundo y tercero, y el 2% posteriormente. Debe recordarse que sólo un 60% de las recaídas ocurren en el retroperitoneo, un 35% sin elevación de marcadores, y hasta un 11% con enfermedad voluminosa (8).

Ya desde los trabajos del Medical Research Council se sabe que la presencia de 3 de estos factores en la pieza quirúrgica: invasión venosa, invasión linfática, presencia de células indiferenciadas (carcinoma embrionario) o la ausencia de elementos del yol sack, se asocia con un riesgo de recaída a 2 años cercano al 50%. La supervivencia libre de enfermedad a 2 años de los pacientes con 1 ó 2 factores de riesgo fue del 80-85%, y de casi 100% en ausencia de estos factores (9). En otra serie canadiense de pacientes no seleccionados en función de su riesgo de recaída a los que se recomendó vigilancia como primera opción terapéutica, se comprobó un 26% de recaídas, un 51% de ellas tenían invasión vascular en la pieza original (IV+), el 74% IV+ o componente de carcinoma embrionario, pero el 26% no tenían ninguno de los dos factores. La actividad proliferativa valorada por la tinción con MIB-1, puede contribuir a mejorar la capacidad predictiva de recaída (10,11). En la experiencia del grupo nórdico, el porcentaje de recaídas fue 13,2% en pacientes sin invasión vascular (IV-) y 41,7% en pacientes IV+ (12). Por tanto, los resultados de series de vigilancia deben ser interpretados teniendo en cuenta el número de pacientes incluidos sin factores de riesgo de recaída. Un problema adicional en estos pacientes radica en la frecuencia de visitas y exploraciones radiológicas. Los resultados de un ensayo aleatorizado en el que se incluyeron un 10% de pacientes con IV+, mostraron que un TAC a los 3 y 12 meses en los 2 primeros años no aumentaba el riesgo de recaer con una enfermedad de mayor riesgo, respecto a la realización de un TAC a los 3, 6, 9, 12 y 24 meses (13).

De forma clásica, se consideraba estándar la realización de una linfadenectomía retroperitoneal (LNRP) con fines diagnósticos y terapéuticos. Si en la LNRP no se detectaba afectación tumoral, los pacientes eran clasificados como en estadio patológico I (pI), y se les hacía simplemente seguimiento; en caso contrario, se clasificaban como pII y recibían tratamiento complementario con quimioterapia. En una visión global, cuando se elige una estrategia de LNRP, se debe esperar un 70-85% de pacientes con un estadio pI. El resto serán reclasificados como estadios pII y su riesgo de recaída es de aproximadamente un 30%, por lo que deberán recibir quimioterapia adyuvante, a pesar de lo cual, algunos recaerán posteriormente. Los pacientes con estadio pI tienen un riesgo de recaída del 6-18%, tanto en retroperitoneo como fuera de él. En manos expertas, sólo un 1,2% de los pacientes recaen de nuevo en retro-

peritoneo, pero la cifra puede ser mayor en centros no habituados a realizar esta técnica. Por todo ello, cuando se empezó a comprobar que la quimioterapia basada en platino era capaz de rescatar eficazmente la recaída, la LNRP fue perdiendo adeptos a favor de la vigilancia activa e incluso de la quimioterapia complementaria (6,14,15).

El objetivo de la quimioterapia adyuvante es evitar la recaída y la morbimortalidad asociada a la misma y a su tratamiento. Se han publicado varias series de tratamiento adyuvante en pacientes con factores de riesgo. En la más importante del MRC (16), sólo dos pacientes de 114 presentaron recaída después de recibir dos ciclos de BEP (bleomicina, cisplatino, etopósido), lo cual descarta una probabilidad de recaída superior al 5%. En la mayoría de estos trabajos se insiste en la ausencia de efectos secundarios relevantes a largo plazo, aunque la toxicidad es mayor con el esquema PVB (bleomicina, cisplatino, vinblastina) (17). A pesar de los buenos resultados con quimioterapia, es necesario mantener un seguimiento prolongado debido a la posibilidad de recaída en forma de teratoma maduro de crecimiento progresivo (*growing teratoma syndrome*), así como de recaídas tardías, que también deben ser inicialmente extirpadas pues son potencialmente más quimiorresistentes. La sustitución del etopósido por bleomicina no aporta ventajas (18).

Como alternativa, algunos autores proponen un ciclo de quimioterapia. En un ensayo fase III de pacientes con estadio clínico I y no seleccionados en función de factores de riesgo, se comparó la administración de 1 solo ciclo de quimioterapia BEP a dosis convencionales, frente a la realización de una LNRP con intento de preservación nerviosa. Se encontró afectación vascular en la pieza en un 42% de los pacientes, sin diferencias significativas entre ambos brazos. A los pacientes con afectación tumoral en la LNRP se les administraba 2 ciclos de BEP, lo cual ocurrió en el 18,5% de los pacientes de este brazo, y es de esperar que la cifra fuese similar en el de quimioterapia. Los pacientes tratados con quimioterapia tuvieron mayor supervivencia libre de progresión a 2 años (99,5 vs. 91,9%, $p < 0,05$). Ningún paciente recayó tras LNRP y dos ciclos de BEP. No hubo muertes relacionadas con el tumor en ninguno de los grupos. Los autores concluyen que un ciclo de BEP es una opción razonable para estos pacientes, sin embargo, es necesario un seguimiento prolongado para detectar posibles recaídas a largo plazo y toxicidades tardías de la quimioterapia (7). Uniendo los datos de esta serie con los de otras dos experiencias más pequeñas y no aletorizadas, sólo 3 pacientes de 253 recayeron tras un ciclo de BEP (1,2%) (19,20). De acuerdo con los datos del grupo nórdico, un ciclo de PVB no reduce el riesgo de recaída en pacientes IV-. Posteriormente, este grupo modificó su protocolo y estableció una política adaptada al riesgo, de forma que ofrecía un ciclo de quimioterapia a pacientes con IV+, y el mismo tratamiento o vigilancia a los pacientes IV-. Sus resultados indican que un ciclo de BEP reduce el riesgo de recaída al 3,2% en pacientes IV+ y al 1,3% en pacientes IV-, por lo que se ha convertido en su nuevo estándar para pacientes con

IV+, y un ciclo de BEP o vigilancia también para pacientes IV- (12). La sustitución de cisplatino por carboplatino puede ser una opción en algunos pacientes (21).

En resumen, los pacientes deben ser informados de las ventajas e inconvenientes de las diferentes opciones terapéuticas. En la actualidad, la mayoría de los autores recomiendan una política adaptada al riesgo, en concreto a la presencia de IV+ como principal factor pronóstico (12,22,23), pero debe hacerse además una política adaptada también al paciente (capacidad e cumplimiento) y al centro (24). Una adecuada vigilancia podría ser la primera opción para una gran mayoría de los pacientes, especialmente si no tienen factores de riesgo y aceptan la política de seguimiento estrecho. Cuando la decisión sea administrar quimioterapia, 2 ciclos de BEP deben ser considerados todavía estándar, pero algunos datos indican que 1 ciclo podría ser suficiente. La LNRP debe ser realizada por cirujanos con experiencia, pero no aporta grandes ventajas respecto a las dos anteriores y sí algunos inconvenientes. El grupo germinal español recomienda administrar 2 ciclos de quimioterapia BEP en pacientes con invasión vascular o linfática en la pieza quirúrgica, y hacer seguimiento en el resto, de acuerdo con el esquema de la Tabla II.

TABLA II

SEGUIMIENTO EN TGNS ESTADIO I SIN TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO

	1º año	2º año	3º-5º año	≥ 5 años
Anamnesis	Bimensual	Trimestral	Semestral	Anual
Exploración física	Bimensual	Trimestral	Semestral	Anual
HCG/AFP	Bimensual	Trimestral	Semestral	Anual
Rx tórax	Cuatrimstral	Trimestral	Semestral	
TAC abdominopélvico	Cuatrimstral	Semestral	Anual	
Eco testicular	Cada 3 años o anual si el volumen testicular es < 12 cc o hay microcalcificaciones múltiples			

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA

El tratamiento de la enfermedad avanzada, que incluye a los pacientes con estadios IM+ (persistencia de marcadores elevados tras la orquiectomía), II, III y IV se basa en la administración de quimioterapia. Como excepción, en los estadios IM+ y IIab algunos autores recomiendan la LNRP, especialmente en pacientes con contraindicaciones para recibir quimioterapia, o en estadios IIab con marcadores negativos (posible teratoma). En este último caso no se ha demostrado útil el PET-TAC. En cualquier caso, en pacientes con enfermedad demostrada en la LNRP, se deben administrar posteriormente 2 ciclos de BEP. Con esta estrategia, un 98% de los pacientes estarán finalmente curados (25,26).

En el subgrupo de buen pronóstico de la IGCCCG, actualmente se considera estándar la administración de 3 ciclos de quimioterapia BEP clásico (Tabla III), esquema que se ha demostrado superior al PVB en enfermedad avanzada (27-30). La sustitución del cisplatino por carboplatino reduce la eficacia (31). En un estu-

TABLA III

ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA BEP

Cisplatino	20 mg/m ² /día iv, días 1 a 5
VP-16	100 mg/m ² /día iv, días 1 a 5
Bleomicina	30 mg/días 1, 8, 15

Ciclos cada 21 días.

dio aleatorizado, un esquema de administración en 3 días se demostró igualmente eficaz pero más tóxico (32). En pacientes con contraindicación para bleomicina (mayores de 50 años, fumadores o función renal alterada) se pueden utilizar cuatro ciclos de EP (33-35).

En pacientes de pronóstico intermedio o malo se recomiendan 4 ciclos de BEP (26,36). La mayoría de los autores insisten en la recomendación de mantener las dosis e intervalos, utilizando para ello las medidas de soporte necesarias, incluyendo factores estimulantes de colonias, y retrasando la administración del siguiente ciclo sólo hasta recuperar más de 1.000 granulocitos/mm³ ó 100.000 plaquetas/mm³. Con este tratamiento los resultados no son suficientemente satisfactorios (supervivencia a 5 años del 79% para pronóstico intermedio y 48% en pacientes de mal pronóstico) por lo que algunos grupos han desarrollado estrategias de mejora. En pacientes con pronóstico intermedio, la EORTC está comparando en un estudio fase III el esquema BEP frente a BEP-Paclitaxel (37). Algunos datos de estudios no aleatorizados demostraron ventajas con la administración de quimioterapia de altas dosis en pacientes de mal pronóstico (38). En un estudio fase III en pacientes de pronóstico malo e intermedio (21%), 2 ciclos de BEP seguidos de quimioterapia de altas dosis (QAD) con carboplatino, etopósido y ciclofosfamida no fueron superiores a 4 BEP. En este estudio se planeó cirugía de masas residuales, y en caso de enfermedad viable, en el brazo de BEP se permitió la administración de dos ciclos adicionales de tratamiento. El tratamiento intensivo no mejoró el porcentaje de respuestas completas (56 vs. 55%, $p = 0,89$) ni siquiera en el análisis de subgrupos (54 vs. 54% en pacientes de pronóstico intermedio y 67 vs. 58% en pacientes de mal pronóstico). La mediana de tiempo hasta el fracaso del tratamiento fue de 23,2 meses frente a 11,3 meses a favor de la QAD ($p = 0,40$). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global. La probabilidad de supervivencia a 2 años fue del 67 versus 69% en pacientes de mal pronóstico, y de 85 versus 83% en pacientes de pronóstico intermedio. En este estudio, los pacientes con descenso lento de marcadores tuvieron un especial mal pronóstico con cuatro ciclos de BEP. Con la QAD estos pacientes incrementaron de forma significativa el porcentaje de respuestas completas duraderas aunque no la

supervivencia global (39). Otros autores han comprobado también el valor pronóstico de un descenso adecuado de los marcadores tumorales. En cualquier caso, los pacientes de mal pronóstico deberían ser tratados en centros con experiencia suficiente.

Se debe realizar una reevaluación con marcadores previos a cada ciclo de quimioterapia. Se considera remisión completa (RC) la normalización de marcadores con un tamaño de la masa tumoral residual retroperitoneal menor o igual a 1 cm (40). Durante años se ha debatido sobre la conveniencia de realizar en estos pacientes una LNRP-PC, con la consiguiente morbilidad asociada frente a simplemente observación. Por el contrario, se recomienda reseca todas las masas residuales mayores de 1 cm. De forma global, solo un 10% de las masas residuales contienen tumor viable, 50% teratoma maduro y 40% tejido necrótico. El PET-TAC no es demasiado útil para diferenciar entre estas tres entidades. Existe controversia respecto a la extensión de la cirugía cuando las masas residuales asientan en el retroperitoneo, y sobre la necesidad de reseca todas las masas residuales en diferentes órganos: Aunque no siempre hay concordancia entre la histología de las lesiones retroperitoneales y las de otros órganos (41), la observación del resto de lesiones cuando en el retroperitoneo no queda tumor viable, es una opción válida. Cuando se detecta necrosis en la resección de las metástasis pulmonares de un hemitórax, se puede hacer sólo vigilancia de las lesiones del pulmón contralateral (42). En pacientes con resección completa de las lesiones, enfermedad viable menor al 10%, y buen pronóstico según la clasificación IGCCG no parece necesario administrar quimioterapia complementaria (43).

Tras la finalización del tratamiento, se debe continuar con un seguimiento periódico, cuyo objetivo es detectar la recaída y vigilar la aparición de efectos secundarios a largo plazo del tratamiento de quimioterapia, principalmente infertilidad, neuropatía, problemas cardiovasculares, toxicidad pulmonar, segundos tumores y leucemias. El tratamiento de la recaída se detalla en otro capítulo de esta monografía.

CORRESPONDENCIA:

José A. Arranz Arija
 Servicio de Oncología Médica
 Hospital General Universitario Gregorio Marañón
 C/ Doctor Esquerdo, 46
 28007 Madrid
 e-mail: jarranza.oncomed@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO histological classification of testis tumours. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. *Pathology & Genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyons: IARC Press; 2004. p. 218, 250-262.
2. Klein EA. Tumour markers in testis cancer. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 67-73.
3. Javadpour N. The role of biologic markers in testicular cancer. *Cancer* 1980; 45: 1755-61.
4. Sobin LH, Wittekind C, editors. *TNM classification of malignant tumours*. 6th ed. UICC/Wiley; 2002.
5. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594-603.
6. Wood L, Kollmannsberger C, Jewett M, Chung P, Hotte S, O'Malley M, et al. Canadian consensus guidelines for the management of testicular germ cell cancer. *Can Urol Assoc J* 2010; 4: E19-E38.
7. Albers P, Siener R, Krege S, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumours: AUO Trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2966-72.
8. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, et al. Guidelines on Testicular Cancer. Available at: <http://www.uroweb.org/guidelines/>
9. Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumour s Working Party. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1762-8.
10. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, et al. Predictors of occult metastasis in clinical stage I nonseminoma: a systematic review. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4092-9.
11. Kollmannsberger C, Moore C, Chi KN, Murray N, Daneshmand S, Gleave M, et al. Non-risk-adapted surveillance for patients with stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy. *Annals of Oncology* 21 2010; 1296-301.
12. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, Cavallin-Stahl E, Stierner U, Solberg A, et al. Risk-Adapted Treatment in Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Testicular Cancer: The SWENOTECA Management Program. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2122-8.
13. Rustin GJ, Mead GM, Stenning SP, Vasey PA, Aass n, Huddart RA, et al. Randomized trial of two or five computed tomography scans in the surveillance of patients with stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Medical Research Council Trial TE08, ISRCTN56475197—The National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1310-5.
14. Heidenreich A, Albers P, Hartmann M, et al. Complications of primary nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection on clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol* 2003; 169: 1710-4.
15. Klepp O, Dahl O, Flodgren P, Stierner U, Olsson AM, Oldbring J, et al. Risk-adapted treatment of clinical stage I non-seminoma testis cancer. *European Journal of Cancer* 1997; 33: 1038-104.
16. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, Fossa SD, Kaye SB, Horwich AH, et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1106-13.
17. Tandstad T, Cohn-Cedermark G, Dahl O, Stierner U, Cavallin-Stahl E, Bremnes RM, Klepp O. Long-term follow-up after risk-adapted treatment in clinical stage I (CS1) nonseminomatous germ-cell testicular cancer (NSGCT) implementing adjuvant CVB chemotherapy. A SWENOTECA study.
18. Dearnaley DP, Fossa SD, Kaye SB, et al. Adjuvant bleomycin, vincristine and cisplatin (BOP) for high risk stage I non-seminomatous germ cell tumours: a prospective trial (MRC TE17). *Br J Cancer* 2005; 92: 2107-13.
19. Gilbert DC, Norman AR, Nicholl J, et al. Treating stage I non-seminomatous germ cell tumours with a single cycle of chemotherapy. *BJU Int* 2006; 98: 67-9.
20. Westermann DH, Schefer H, Thalmann GN, et al. Long-term follow up results of 1 cycle of adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin chemotherapy for high risk clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis. *J Urol* 2008; 179: 163-6.
21. Pectasides D, Skarlos D, Dimopoulos AM, Farmakis D, Pectasides M, Fountzilias G, et al. Two cycles of carboplatin-based adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I and stage IM non-seminomatous germ cell tumours of the testis: a HECOG trial. *Anticancer Res* 2003 Sep-Oct; 23(5b): 4239-44.
22. Klepp O, Dahl O, Flodgren P, et al. Risk-adapted treatment of clinical stage I non-seminoma testis cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1038-44.
23. Maroto P, García del Muro X, Aparicio J, Paz-Ares, Arranz JA, Guma J, et al. Multicentre risk-adapted management for stage I nonseminomatous germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005; 16: 1915-20.
24. Yu HY, Madison RA, Setodji CM, Saigal CS. Quality of surveillance for stage I testis cancer in the community. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4327-32.
25. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Fletchner H, Pichlmeier U, Hartmann M, Keller L. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors. Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol* 2000; 37: 82-94.
26. Hotte S, Mayhew LA, Jewett M, et al. Cancer Care Ontario. Management of stage I nonseminomatous testicular cancer: guideline recommendations. Available at: www.cancercare.on.ca/pdf/pebc3-19s.pdf (Accessed March 9, 2010)
27. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol* 1989; 7: 387-91.
28. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell. *J Clin Oncol* 1998; 16(2): 702-6.
29. de Wit R, Stoter G, Kaye SB, Sleijfer DT, Jones WG, ten Bokkel Huinink WW, et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1837-43.
30. Horwich A, Sleijfer DT, Fosså SD, Kaye SB, Oliver RT, Cullen MH, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide and cisplatin compared with bleomycin, etoposide and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1844-52.
31. De Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PH, Mead GM, Fosså SD, et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5- day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical research Council. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1629-40.
32. Xiao H, Mazumdar M, Bajorin DF, Sarosdy M, Vlamis V, Spicer J. Long-term follow-up of patients with good-risk germ cell tumors treated with etoposide and cisplatin. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2553-8.
33. Kondagunta GV, Bacik J, Bajorin DF, et al. Etoposide and cisplatin chemotherapy for metastatic good-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9290-4.

34. Einhorn LH, Foster RS. Bleomycin, etoposide, and cisplatin for three cycles compared with etoposide and cisplatin for four cycles in good-risk germ cell tumors: is there a preferred regimen? *J Clin Oncol* 2006; 24: 2597-8.
35. De Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, de Prijck L. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 828-32.
36. De Wit R, Louwerens M, de Mulder PH, Verweij J, Rodenhuis S, Schornagel J. Management of intermediate-prognosis germ-cell cancer: results of a phase I/II study of Taxol-BEP. *Int J Cancer* 1999; 83: 831-3.
37. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C, Harstrick A, Beyer J, Metzner B, et al. First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: a multivariate and matched-pair analysis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3450-6.
38. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, Bacik J, Richardson PG, Vogelzang NJ, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 247-56.
39. Fizazi K, Culine S, Kramar A, Amato RJ, Bouzy J, Chen I, et al. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22(19): 3868-76.
40. Bosl GJ, Motzer RJ. Weighing risks and benefits of postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection: not so easy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 519-21.
41. Hartmann JT, Candelaria M, Kuczyk MA, Schmoll HJ, Bokemeyer C. Comparison of histological results from the resection of residual masses at different sites after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumours. *Eur J Cancer* 1997; 33: 843-7.
42. Besse B, Grunenwald D, Fléchon A, Caty A, Chevreau C, Culine S, et al. Nonseminomatous germ cell tumors: assessing the need for postchemotherapy contralateral pulmonary resection in patients with ipsilateral complete necrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 448-52.
43. Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A, Chen I, Salvioni R, Hartmann JT, et al. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. *Ann Oncol* 2008; 19: 259-64.

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

B. GARCÍA PAREDES, J. SASTRE VALERA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Los tumores de células germinales testiculares representan el tumor maligno más frecuente en varones jóvenes entre los 20-35 años. La mayoría de estos pacientes tienen un excelente pronóstico. Actualmente, la tasa de curación en los pacientes con estadio I es el 99%, y aproximadamente entre el 70-80% de los tumores avanzados consiguen la curación tras un tratamiento con quimioterapia basada en cisplatino, con o sin cirugía de la enfermedad residual. Sin embargo, un 20-30% de estos pacientes progresarán durante o tras finalizar la quimioterapia de primera línea, y necesitarán tratamiento de rescate. A diferencia de la mayoría de tumores sólidos, los tumores testiculares no seminomatosos metastásicos están entre las pocas neoplasias que pueden curarse tras la progresión a una primera línea. En este escenario, debemos considerar dos posibles abordajes terapéuticos: la quimioterapia a dosis convencionales o estándar (esquemas de tres drogas basados en cisplatino y etoposido, con ifosfamida, vinblastina o paclitaxel), o la quimioterapia a altas dosis con soporte autólogo de precursores hematopoyéticos. Sin embargo, aún no está bien establecido cuál es el tratamiento óptimo de segunda línea en los pacientes con enfermedad favorable a la recaída (los factores pronósticos parecen jugar un papel importante en la segunda línea de tratamiento). En los pacientes con progresión a la segunda línea, los tratamientos de tercera línea incluyen combinaciones con oxaliplatino y gemcitabina. Finalmente, la cirugía de rescate continúa desempeñando un papel importante en el tratamiento de los pacientes con enfermedad resecable refractaria a platino y en aquellos con recaídas tardías (más de dos años).

PALABRAS CLAVE: Germinal. Testicular. Quimioterapia. Rescate. Precursores hematopoyéticos.

ABSTRACT

Germ cell tumours of the testis represent the most common malignancy in young males aged 20-35 years. The majority of these patients exhibit and excellent prognosis. Today, patients with stage I disease are cured in 99% of cases, and approximately 70-80% of those with advanced tumours will be cured after cisplatin-based chemotherapy with or without surgical resection of residual disease. However, 20-30% of those patients develop disease progression during or after initial chemotherapy and require effective salvage treatment. In contrast to the majority of solid tumours, metastatic nonseminomatous germ cell tumours are among the few cancers that can be cured even if first-line treatment has failed. Two different strategies can be considered in this context: conventional, standard-dose chemotherapy (three-drug regimens with cisplatin, etoposide, and either ifosfamide, vinblastine or paclitaxel), or early use of high-dose chemotherapy with autologous stem cell support. However, the optimal second-line treatment strategy remains controversial in patients with favourable disease at relapse (prognostic factors appear to play an important role in the second line setting). In patients failing second-line chemotherapy, third-line options include combinations of oxaliplatin and gemcitabine. Finally, surgical salvage therapy remains to be an important part of the treatment in patients with completely resectable platinum refractory disease and those with late-relapsed beyond two years.

KEY WORDS: *Germ cell testis. Chemotherapy. Salvage. Stem cell support.*

INTRODUCCIÓN

Los tumores de células germinales testiculares (TCGT) representan el tumor maligno más frecuente en varones jóvenes (entre 20-35 años), constituyendo el 95% de las neoplasias testiculares. Suponen un 1-1,5% de todos los cánceres del varón (1), y el 5% de las neoplasias urológicas, con un notable incremento de su incidencia en los países industrializados en los últimos 30 años.

Antes del desarrollo de esquemas terapéuticos eficaces, la supervivencia a cinco años era de un 64% (2). La introducción del cisplatino a principios de los años 70 supuso un cambio espectacular en las expectativas de respuesta y de curación de los pacientes con estadios avanzados (3). Su combinación con otros fármacos activos como vinblastina, bleomicina, etopósido e ifosfamida, junto con la cirugía de las masas residuales, han proporcionado altos índices de curación en pacientes con enfermedad metastásica, con tasas de supervivencia libre de enfermedad a largo plazo del 70-80% (4). Por tanto, entre un 20-30% de los pacientes con enfermedad avanzada no conseguirán una respuesta completa tras la primera línea de tratamiento, o bien recaerán tras finalizar el mismo. Sin embargo, y en contraste con el resto de tumores sólidos, un 20-25% de estos pacientes con recaída pueden alcanzar nuevamente una respuesta completa, bien con esquemas de segunda línea basados en cisplatino (5,6), o bien con quimioterapia a altas dosis con rescate de precursores hematopoyéticos (7). Alrededor de un 20-60% de estos pacientes conseguirán respuestas completas duraderas, dependiendo de diferentes factores pronósticos (8). Sin embargo, el pronóstico de aquellos enfermos tras el tratamiento de rescate que presentan recaídas es muy pobre, especialmente aquellos con enfermedad refractaria al cisplatino (9).

El tratamiento de las recidivas de los TCGT depende de una serie de factores como:

- El tratamiento inicial de la enfermedad diseminada.
- La respuesta a dicho tratamiento.
- La localización de la recaída.
- El tiempo transcurrido desde el fin de la primera línea de tratamiento hasta la recidiva.
- Histología tumoral.

Por otra parte, podemos distinguir varios grupos de pacientes subsidiarios de tratamiento de rescate:

—Pacientes con recaída *durante el seguimiento de tumores estadio I*. La mayoría de estos pacientes son subsidiarios de un tratamiento estándar de primera línea basado en cisplatino, seguido de la resección quirúrgica de la enfermedad residual si la hubiere.

—Pacientes con estadios diseminados que recaen *durante los dos primeros años tras finalizar el tratamiento inicial* de la enfermedad. Se trata del grupo más numeroso de pacientes. Se han establecido una serie de factores que permiten subdividir a los pacientes de este grupo en función de:

- La naturaleza de la respuesta al tratamiento inicial de la enfermedad:
 - *Tumores refractarios*: son aquellos que progresan durante (absolutamente refractarios), o dentro de las cuatro semanas siguientes (refractarios) a finalizar un

tratamiento basado en cisplatino. Se trata de pacientes con muy mal pronóstico, y son buenos candidatos para ser incluidos en ensayos clínicos.

En el momento actual no se conocen completamente los mecanismos moleculares responsables de la resistencia de los tumores germinales al cisplatino. Varios estudios llevados a cabo *in vitro* con líneas celulares o con modelos xenográficos han aportado algo de luz a este complejo asunto. Entre los posibles mecanismos relacionados se han descrito: descenso de las concentraciones intracelulares del fármaco, incremento de los mecanismos de reparación del daño celular inducido por el cisplatino, o una alteración de la respuesta apoptótica a dicho daño (10,11).

- *Tumores recurrentes*: son aquellos que recidivan tras alcanzar una respuesta completa con el tratamiento de primera línea.

- La histología:
 - *Seminomas*.
 - *No seminomas*.
- La localización del tumor primario:
 - *Testicular/retroperitoneal*.

Los subgrupos de pacientes definidos por estos factores son muy heterogéneos, lo que dificulta establecer comparaciones sobre la eficacia de las distintas estrategias de tratamiento.

—Pacientes con *recidivas tardías*, que son aquellas que tienen lugar *después de dos años de concluido el tratamiento de primera línea*. Las recaídas tardías de los tumores no seminomatosos, a diferencia de las de los seminomas, se han asociado tradicionalmente con mal pronóstico, lento crecimiento y relativa resistencia a la quimioterapia. Las series más recientes han reportado tasas de curación de hasta el 50% con abordajes multidisciplinarios, que incluyen resecciones quirúrgicas agresivas y quimioterapia antes o después de la cirugía (12).

FACTORES PRONÓSTICOS EN EL TRATAMIENTO DE RESCATE

El desarrollo de esquemas terapéuticos eficaces en primera línea llevó a clasificar los pacientes con enfermedad diseminada en tres grupos pronósticos (Tabla I). El modelo de clasificación validado y aceptado desde 1997 es el del International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) (13). Según este modelo, los pacientes son divididos en tres categorías (buen, intermedio y mal pronóstico), según la localización del tumor primario, de las metástasis a distancia, y los niveles de marcadores tumorales (B-HCG y AFP). El 90% de los pacientes con buen pronóstico consiguen largos intervalos libre de enfermedad con cuatro ciclos de cisplatino y etopósido (EP), o con tres ciclos del mismo esquema más bleomicina (BEP). Por su parte, el 75% de aquellos con riesgo intermedio, y el 45% los pacientes con criterios de mal pronóstico de la IGCCCG, son largos supervivientes tras cuatro ciclos de BEP. Sin embargo, en muchos de los pacientes con tumores no seminomatosos, se debe proceder a la resección de masas residuales persistentes tras la quimioterapia para alcanzar la remisión completa.

TABLA I

GRUPOS PRONÓSTICOS DE LA IGCCCG PARA LOS TUMORES NO-SEMINOMATOSOS EN PRIMERA LÍNEA (13)

Grupo pronóstico	Supervivencia a 5 años	No seminomas
Bueno (56%)	90%	Primario testicular/retroperitoneal y No metástasis viscerales extrapulmonares y AFP < 1.000 ng/ml y B-HCG < 5.000 IU/l y LDH < 1,5 veces el límite superior de la normalidad
Intermedio (28%)	75%	Primario testicular/retroperitoneal y No metástasis viscerales extrapulmonares y 1.000 < AFP < 10.000 ng/ml o 5.000 < β-HCG < 50.000 IU/l o 1,5 < LDH < 10 veces el límite superior de la normalidad
Malo (16%)	45%	Primario mediastínico o Primario retroperitoneal y metástasis viscerales extrapulmonares (hígado, SNC, hueso...) y/o AFP > 10.000 ng/ml y/o β-HCG > 50.000 IU/l y/o LDH > 10 veces el límite superior de la normalidad

AFP: α-fetoproteína. β-HCG: gonadotropina coriónica humana. LDH: lactato deshidrogenasa. SNC: sistema nervioso central.

Al igual que para la primera línea, es indiscutible la importancia de los factores pronósticos en el tratamiento de segunda línea, ya que su conocimiento permite ajustar el tratamiento de manera individualizada en función del riesgo de cada paciente, evitando así toxicidad innecesaria. Sin embargo, la identificación de factores pronósticos en segunda línea es más complicada, debido al pequeño número de pacientes con recaída de la enfermedad, y a la heterogeneidad de los mismos, que condiciona la gran variabilidad de resultados obtenidos con los diversos esquemas, tanto a dosis convencionales como a altas dosis.

FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES QUE RECIBEN ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA CON DOSIS CONVENCIONALES

Varios estudios han analizado una serie de factores pronósticos en los pacientes con recaída o refractarios que han recibido quimioterapia de rescate a dosis convencionales, estableciéndose varias categorías pronósticas que varían significativamente de unos estudios a otros.

Un estudio noruego (14) analizó los datos de 164 pacientes en progresión (83% testiculares; 17% extragonadales), de un total de 795 pacientes con tumores metastásicos que habían recibido una primera línea de tratamiento basada en cisplatino. En el análisis multiva-

riante se definieron tres factores pronósticos: el intervalo libre de progresión, la presencia de respuesta completa con el tratamiento de inducción, y los niveles de marcadores tumorales (β-HCG y AFP) en el momento de la recidiva. La existencia de un intervalo libre de progresión menor de dos años, de respuesta incompleta a la quimioterapia de primera línea, y de marcadores tumorales elevados (β-HCG > 100 IU/l o AFP > 100 kU/l) se consideraron factores de mal pronóstico. Según estos criterios, se definieron dos grupos: el de buen pronóstico, con una supervivencia a 5 años del 47% (del 61% en el subgrupo de pacientes con recaídas tardías), y el grupo de mal pronóstico, sin supervivencia más allá de los 3 años.

Un análisis similar llevado a cabo por el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (15) sobre 94 pacientes, reportó los siguientes factores de buen pronóstico: la presencia de respuesta completa tras el tratamiento de primera línea, la utilización de un tratamiento de rescate basado en cisplatino, la localización primaria intragonadal, y los niveles de β-HCG y LDH normales. La presencia de una respuesta incompleta tras el tratamiento inicial confería a los pacientes un pronóstico especialmente malo (sólo 4 de los 52 pacientes continuaban vivos tras una mediana de seguimiento de aproximadamente 3 años, en comparación con 15 de 42 que habían logrado una respuesta completa).

Otro estudio (16) con 203 pacientes tratados en segunda línea con VIP o VeIP, identificó cuatro factores de mal pronóstico: respuesta incompleta al tratamiento de primera línea, origen extragonadal, presencia de metástasis pulmonares, y elevación de marcadores tumorales (β-HCG > 10.000 mUI/ml y AFP > 1.000 ng/ml). Los pacientes con tumores extragonadales o elevación de marcadores tumorales, y al menos otro factor pronóstico adicional, presentaban una tasa de respuestas del 4%, sin remisiones duraderas, en contraposición con aquellos con tumores testiculares y marcadores normales, que alcanzaron un 62% de respuestas, con una supervivencia a 3 años del 43%.

En el último congreso de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO), se presentaron los datos de un estudio internacional del grupo IGCCCG (17), con 1.593 pacientes con tumores no seminomatosos, en recaída o refractarios tras una primera línea con cisplatino y etopósido (excluyendo quimioterapia a altas dosis), y que hubiesen recibido un tratamiento de rescate con esquemas basados en cisplatino o con altas dosis. Tras una mediana de seguimiento de 58 meses, la supervivencia libre de progresión y global a 3 años fue del 38 y 51%, respectivamente, identificándose una serie de variables pronósticas independientes, en base a las cuales se ha establecido un *score* que clasifica a los pacientes en cuatro grupos pronósticos: bueno, intermedio, malo y muy malo. Los datos de supervivencia libre de progresión y global de los pacientes de muy mal pronóstico son desoladores, por lo que estos pacientes deberían ser incluidos en ensayos clínicos con nuevos fármacos o nuevas combinaciones (Tablas II y III).

TABLA II

VARIABLES PRONÓSTICAS DE LA IGCCCG PARA LOS PACIENTES CON TUMORES EN RECAÍDA (17)

Factores pronósticos	Pacientes (%)	HR	CI 95%
Primario mediastínico			
no seminomatoso	4	2,98	2,06-4,31
RC/RPm- a la primera línea	73	1	1
PRm+ / EE	20	1,39	1,13-1,72
EP	7	1,92	1,39-2,65
AFP normal	62	1	1
AFP ≤ 1.000 ng/ml	30	1,25	1,03-1,51
AFP > 1.000 ng/ml	8	1,97	1,48-2,63
B-HCG > 1.000 U/l	17	1,50	1,19-1,87
Metástasis viscerales no pulmonares	32	1,29	1,07-1,55
Seminoma puro	4	0,68	0,39-1,19

RC: respuesta completa. RPm-: respuesta parcial con marcadores negativos. RPm+: respuesta parcial con marcadores positivos. EE: enfermedad estable. EP: enfermedad progresiva.

TABLA III

GRUPOS PRONÓSTICOS DE LA IGCCCG PARA LOS PACIENTES CON TUMORES NO SEMINOMATOSOS EN RECAÍDA (17)

Grupos pronósticos	N	%	HR	CI 95%	ILP a 2 años	SG a 3 años
Bajo riesgo	38	9,5	1		54,9	72,7
Riesgo intermedio	206	51,2	1,48	(0,93; 2,39)	39,7	59,3
Alto riesgo	122	30,3	2,21	(1,36; 3,60)	25,6	27,1
Muy alto riesgo	36	9,0	5,21	(2,98; 9,11)	5,6	6,1

ILP: intervalo libre de progresión. SG: supervivencia global.

FACTORES PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA CON ALTAS DOSIS

Del mismo modo que en el caso del tratamiento de rescate convencional, se han descrito una serie de variables pronósticas relacionadas con los resultados del tratamiento a altas dosis.

Beyer y cols. (18) realizaron un análisis retrospectivo de 310 pacientes procedentes de cuatro centros estadounidenses y europeos, el 85% de los cuales habían recibido, al menos, dos regímenes citostáticos previos. El esquema de tratamiento consistió en tres ciclos de VeIP/VIP seguidos de un ciclo de quimioterapia a altas dosis. En el análisis multivariante se identificaron una serie de factores independientes de mal pronóstico, con impacto en la supervivencia libre de enfermedad, como: ausencia de respuesta serológica al tratamiento de inducción con quimioterapia convencional; tumores primarios no seminomatosos mediastínicos; enfermedad refractaria a cisplatino, y β-HCG > 1.000 U/l. En base a estas variables se establecieron tres grupos pronósticos: buen pronóstico (sin ningún factor); pronóstico intermedio (1 ó 2 factores), y mal pronóstico (3 o más factores). La tasa de supervivencia libre de recaída a 2 años fue del 51, 27, y del 5% respectivamente.

Otro estudio de la Universidad de Indiana incluyó 80 pacientes (19) menos intensamente tratados (sólo el 46% habían recibido al menos dos esquemas previos), que recibieron uno o dos ciclos de VeIP/VIP, seguidos de dos ciclos de quimioterapia intensiva. Como factores de mal pronóstico se describieron: más de dos puntos en la escala de Beyer; enfermedad refractaria al platino; β-HCG > 1.000 mU/ml; AFP > 1.000 ng/ml, y tumores primarios mediastínicos, con una supervivencia libre de progresión a 2 años del 30, 37, 26, 18, y 0% respectivamente.

QUIMIOTERAPIA DE RESCATE A DOSIS CONVENCIONALES

Como ya se ha comentado, la mayoría de las recaídas de los tumores germinales ocurren en los dos primeros años tras finalizar el tratamiento inicial de la enfermedad avanzada. Los resultados de los tratamientos de rescate son menos espectaculares que los que se obtienen con la quimioterapia de primera línea basada en cisplatino.

Sin embargo, se han descrito una serie de fármacos activos en pacientes que han progresado a tratamientos previos con cisplatino, como son: etopósido, ifosfamida, paclitaxel, gemcitabina, oxaliplatino e irinotecán. Por otra parte, los prometedores resultados obtenidos con algunos de estos fármacos en modelos preclínicos de tumores refractarios a cisplatino, no se han traducido en un beneficio clínico en los estudios con pacientes (Tabla IV).

Es *paclitaxel* un taxano con una amplia actividad antitumoral (Tabla V). Estudios preclínicos con líneas celulares de teratocarcinoma (833k y su variante resistente a cisplatino 833k-63CP10) demostraron inicialmente su actividad en monoterapia (20). Posteriormente, a nivel clínico, varios estudios fase II han investigado la actividad del fármaco en pacientes con recaída o refractarios a un tratamiento basado en cisplatino.

TABLA IV

FÁRMACOS SIN ACTIVIDAD CLÍNICA EN PACIENTES CON TUMORES REFRACTARIOS

Estudio	Fármaco	N	Respuestas
Williams y cols. 1983	Amsacrina	6	0/6
Williams y cols. 1985	Mitoxantrone	14	0/14
Drasga y cols. 1987	Iproplatino	14	1/14
Harstrick y cols. 1990	Epirrubicina	16	1/16
Hoskins y cols. 1990	Mitomicina C	7	2/7
Murphy y cols. 1992	Iproplatino	15	0/14
Stoter y cols. 1992	Epirrubicina	18	0/18
Bokemeyer y cols. 1993	Vinorelvina	7	0/7
Motzer y cols. 1993	Suramina	14	0/14
Moasser y cols. 1995	Ácido transretinoico total	16	0/14
Puc y cols. 1995	Topotecan	15	0/14
Kollmannsberger y cols. 2000	Bendamustina	19	1/19
Kollmannsberger y cols. 2002	Irinotecán	15	0/15
Kondagunta y cols. 2004	Temozolamida	14	0/14

TABLA V

ACTIVIDAD DEL PACLITAXEL EN MONOTERAPIA EN TCGT EN RECAÍDA O REFRACTARIOS

Estudio	N	Dosis (mg/m ²)	Duración de la infusión	Tasa de respuestas (%)
Bokemeyer y cols. 1994 (Fase I/II)	10	135-225	3 h o 6 h	3RP (30%)
Motzer y cols. 1994 (Fase II)	31	250	24 h	5RP, 3RC (26%)
Nasario y cols. 1995	15	250	24 h	2RP (13%)
Bokemeyer y cols. 1996 (Fase II)	24	225	3 h	4RP, 2 RC (25%)
Sandler y cols. 1998 (Fase II)	18	170-200	24 h	2RP (11%)
Total	98			16RP, 5RC (21%)

RP: respuesta parcial. RC: respuesta completa.

Motzer y cols. en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (21) fueron los primeros en demostrar una tasa de respuestas del 26% (8 respuestas parciales y completas) en 31 pacientes que habían progresado a un tratamiento previo con cisplatino. La respuesta al tratamiento se objetivó en pacientes con factores de mal pronóstico, incluyendo tumores mediastínicos, y en aquellos con una respuesta incompleta al tratamiento con platino.

Más tarde, el Grupo Alemán para el Estudio del Cáncer Testicular (GTCSG) (22) confirmó estos resultados en un estudio fase II con 24 pacientes politratados, la mayoría refractarios a cisplatino, de los cuales 6 (25%) respondieron al tratamiento con paclitaxel (2 respuestas completas y 4 respuestas parciales con normalización de marcadores), y 5 (21%) consiguieron una estabilización de la enfermedad. La mediana de duración de la respuesta fue de 8 meses. Los pacientes incluidos en este estudio habían recibido una mediana de 7 ciclos previos de un esquema basado en cisplatino, y 12 de ellos quimioterapia intensiva con trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos. Sin embargo, a pesar del número de ciclos previos de cisplatino, la neurotoxicidad del tratamiento con paclitaxel fue tolerable, con un 29% de neuropatía grado III.

Hasta la fecha se han publicado al menos cinco estudios con paclitaxel en monoterapia en pacientes politratados y/o refractarios, con una tasa de respuestas del 21% (entre 11-30%) en un total de 98 pacientes.

El papel de la *gemcitabina* en monoterapia ha sido evaluado en dos estudios fase II en pacientes con tumores germinales en recaída, que habían recibido al menos dos regímenes previos a dosis convencionales, con o sin quimioterapia a altas dosis (Tabla VI).

El primero de ellos, de la Universidad de Indiana (23) incluyó a 21 pacientes con las siguientes características: 13 habían recibido tres o más esquemas previos de tratamiento; 13 eran platino-refractarios; cinco de los casos eran tumores primarios extragonadales, y en dos de los pacientes la recaída tumoral era tardía. Tres (15%) de los 21 pacientes respondieron al tratamiento: uno de ellos (5%) con respuesta completa, y otros tres más con respuesta menor radiológica o serológica.

TABLA VI

ACTIVIDAD DE LA GEMCITABINA EN MONOTERAPIA

Estudio	N	Esquema	Respuestas
Kollmannsberger C y cols. 2004	35	Gemcitabina 1.000 mg/m ² días 1 y 8 Oxaliplatino 100 mg/m ² día 1/21 días	46% RC2
Pectasides D y cols. 2004	29	Gemcitabina 1.000 mg/m ² días 1 y 8 Oxaliplatino 130 mg/m ² día 1/21 días	32% RC4 RP2
Theodore C y cols. 2004	26	Paclitaxel 175 mg/m ² día 1 Oxaliplatino 130 mg/m ² día 1/21 días	RP1
Miki T y cols. 2002	20	Irinotecán 100-150 mg/m ² días 1 y 15 Cisplatino/nedaplatino 100 mg/m ² días 1/21 días	50% Cis 45% Nedap 57%

RP: respuesta parcial. RC: respuesta completa.

El segundo estudio fase II es el del grupo alemán (GTCSG) (24), que reclutó 35 pacientes en recaída con un perfil similar al del estudio de la Universidad de Indiana: todos habían recibido dos o más esquemas previos basados en cisplatino, con una mediana de 7 ciclos; 22 de los 31 enfermos (71%) se sometieron a tratamiento con dosis altas y trasplante de progenitores hematopoyéticos, y 19 (61%) recibieron paclitaxel; por último, 8 de los tumores eran extragonadales. Seis (19%) de los 31 pacientes evaluables respondieron al tratamiento, incluyendo 3 (17%) de los 22 pacientes tratados con dosis altas, 3 (16%) de los 19 tratados con paclitaxel, y 1 de los 4 casos de tumores mediastínicos. En dos de los casos se normalizaron los marcadores tumorales, y en cuatro tuvieron una reducción de más del 75%. Sin embargo, ninguno de los pacientes con enfermedad absolutamente refractaria (es decir, aquellos que habían progresado durante el tratamiento con cisplatino) respondieron a la gemcitabina; tres de los casos de enfermedad refractaria (progresión en las 4 semanas posteriores a finalizar dicho tratamiento) experimentaron un descenso del valor de los marcadores tumorales de más del 90%. La mediana de intervalo libre de progresión fue de 4 meses, aunque alguno de los pacientes se mantuvo en respuesta casi un año, y la mediana de supervivencia global de 6 meses.

La principal toxicidad en ambos estudios fue la trombocitopenia grado III/IV, que apareció en un 30 y 22% de pacientes respectivamente. Sólo se detectó neutropenia grado III/IV en un 10 y 13% de casos, con un único caso de sepsis en el estudio alemán.

La base racional del uso de *oxaliplatino* en tumores germinales se basa en la demostración de su actividad en estudios *in vitro*, con líneas celulares de tumores resistentes a cisplatino, comprobándose la existencia de una resistencia cruzada incompleta entre ambos fármacos (25,26).

A nivel clínico, un estudio francés (27) fue de los primeros en investigar el papel del oxaliplatino en combinación con otros fármacos en pacientes con tumores germinales en recaída o refractarios. Las combinaciones fueron dobles con cisplatino, o tripletes con este fármaco y otro agente activo en este grupo de pacientes como ifosfamida, etopósido, bleomicina o dactinomicina. Ninguno de los pacientes que recibieron el doblete respondieron, pero sí 7 de los pacientes tratado con alguno de los tripletes. Sin embargo, este estudio no permitió determinar el papel del oxaliplatino en monoterapia.

Posteriormente un estudio fase II del grupo alemán (GTCSG) (28) reclutó 32 pacientes a los que se administró oxaliplatino en monoterapia en dos niveles de dosis (60 mg/m² días 1, 8 y 15 de cada 28 días, y 130 mg/m² quincenal), basándose en hallazgos *in vitro* que sugerían una relación entre la apoptosis celular y el pico de concentración plasmática de oxaliplatino, tanto en células resistentes como sensibles a cisplatino (29). De los 32 pacientes que participaron en el estudio, el 34% presentaban una recaída tardía de la enfermedad; el 78% habían sido tratados con quimioterapia a altas dosis con trasplante de progenitores hematopoyéticos, y el 85% habían sido clasificados como resistentes a cisplatino. Es decir, se trataba de pacientes con unas características basales que les conferían peor pronóstico que las de los pacientes de los ensayos con paclitaxel o gemcitabina. La tasa de respuesta fue del 13% (4 pacientes cisplatino-refractarios, 3 de los cuales pertenecían al grupo de 19 pacientes -19%- que habían recibido el esquema quincenal a 130 mg/m²). La principal toxicidad fue digestiva, con náuseas y vómitos grado I. Además, un paciente presentó neuropatía grado III, y 5 trombocitopenia grado III/IV.

Esta tasa del 13% es comparable a la obtenida en los estudios con paclitaxel y gemcitabina, dado el peor pronóstico de los pacientes incluidos en estos estudios.

El *irinotecán*, tanto en monoterapia como en combinación con cisplatino, demostró un efecto antitumoral dosis-dependiente en estudios preclínicos con tumores germinales xenogénicos en ratones atómicos (30). Sin embargo, un estudio fase II del grupo alemán (31) no objetivó ninguna respuesta en 15 pacientes con tumores germinales en recaída o refractarios a cisplatino que fueron tratados con irinotecán (300-350 mg/m²) cada 3 semanas. Del mismo modo, el topotecán, otro inhibidor de topoisomerasa I, no ha demostrado ninguna actividad clínica en tumores refractarios a cisplatino (32).

COMBINACIONES DE CITOSTÁTICOS

Los alentadores resultados de los distintos estudios de monoterapia en pacientes con tumores germinales en recaída o refractarios, dieron lugar a la realización de ensayos que testaron la eficacia y seguridad de combinaciones de ifosfamida, etopósido, vinblastina, paclitaxel, gemcitabina, oxaliplatino e irinotecán, en forma de dobles o tripletes (Tabla VII).

TABLA VII
COMBINACIONES DE ESQUEMAS A DOSIS
CONVENCIONALES

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Dosis</i>	<i>Respuestas</i>
Einhorn LH y cols., 1999	21	1.250 mg/m ² días 1,8 y 15 de cada 21	2RP, 1RC (15%)
Bokemeyer C y cols., 1999	31	1.000 mg/m ² días 1,8 y 15 de cada 21	6 RP (19%)

RP: respuesta parcial. RC: respuesta completa.

Se han investigado varios regímenes de tratamiento a dosis convencionales, la mayoría de los cuales incorporan cisplatino e ifosfamida, combinado con un tercer agente (generalmente vinblastina, etopósido o paclitaxel), con una tasa variable tanto de respuestas, como de curaciones (entre un 15-25%). Los esquemas que utilizan más de tres fármacos no han demostrado ser más eficaces, pero sí más tóxicos, por lo que no deben emplearse. Sin embargo, a pesar de estos avances, no se ha establecido un régimen estándar de tratamiento de segunda línea, lo que se debe a que la mayoría de los datos proceden de estudios retrospectivos o de ensayos fase II, con escaso tamaño muestral, y con poblaciones muy heterogéneas, lo que hace difícil establecer comparaciones entre ellos. Por tanto, son necesarios estudios prospectivos randomizados.

ESQUEMAS VEIP/VIP

Tras demostrar su actividad como agente único en el tratamiento de los tumores germinales, la ifosfamida ha sido ampliamente estudiada en combinación con cisplatino desde principios de los años 80 (33). La combinación de vinblastina o etopósido con ifosfamida y cisplatino (esquemas VeIP y VIP respectivamente) constituye, junto con el esquema TIP, el tratamiento de rescate de primera línea en pacientes con tumores germinales en recaída, con una supervivencia libre de progresión a largo plazo en torno al 25%. Dos estudios han demostrado la eficacia de las combinaciones VeIP/VIP.

El estudio del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (34) reclutó 56 pacientes en recaída, platino-refractarios, que recibieron VeIP o VIP en primera línea de tratamiento de rescate. La tasa de respuesta completa fue del 36% y la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo del 23%, con una mediana de seguimiento de 52 meses, y una mediana de supervivencia de 18 meses. En el grupo de pacientes con factores de buen pronóstico (n = 17, con tumores primarios gonadales y respuesta completa a la primera línea) la supervivencia libre de progresión alcanzó el 41%, mientras que en el grupo de mal pronóstico (n = 39, con tumores extragonadales y respuesta incompleta al tratamiento de primera línea), fue del 15%, con una mediana de supervivencia de 12 meses.

En el segundo ensayo, llevado a cabo por la Universidad de Indiana (35), 135 pacientes con tumores germi-

nales recurrentes tras un tratamiento con una combinación de cisplatino-etopósido, no refractarios, fueron tratados con cuatro ciclos de VeIP en primera línea. El 49,6% de los pacientes consiguió una respuesta completa (con o sin cirugía de las masas residuales), de los cuales el 23,7% permanecieron libres de enfermedad, y el 32% vivos, tras una mediana de seguimiento de 60 meses. Ninguno de los 32 pacientes con tumores primarios extragonadales no seminomatosos alcanzó la remisión completa, en comparación con 30 de los 100 pacientes con tumores testiculares.

A pesar de estos alentadores resultados, aproximadamente el 75% de los pacientes (entre el 60 y el 85% dependiendo de los factores pronósticos) no conseguirán permanecer libres de enfermedad a largo plazo. Por lo tanto, son necesarios tratamientos de segunda línea más eficaces, así como mejorar los resultados de los tratamientos de primera línea. En base a estas conclusiones se han desarrollado estudios con otros citostáticos como paclitaxel, gemcitabina, oxaliplatino e irinotecán.

2 TIP (Tabla VIII)

Varios estudios han testado la actividad del paclitaxel en combinación con cisplatino e ifosfamida (esquema TIP).

En el estudio del Grupo alemán (GTCSG) (36), 80 pacientes con recidiva de un tumor germinal recibieron como primera línea de rescate 3 ciclos de paclitaxel, ifosfamida y cisplatino (TIP), seguido de un ciclo de quimioterapia a altas dosis (esquema CET: carboplati-

no, etopósido y thiotepa) con soporte de precursores hematopoyéticos. La tasa de respuesta al esquema TIP fue del 69% (n = 55); el 78% (n = 62) de los pacientes recibió intensificación. La tasa de respuesta del esquema TIP + CET fue del 66% (n = 41), y la supervivencia global y libre de enfermedad a 3 años del 30 y 25% respectivamente. No se describió toxicidad hematológica; la neuropatía periférica fue grado II-IV en un tercio de los casos, y hubo una muerte por fallo multiorgánico.

El estudio fase I/II llevado a cabo en el Memorial (37) incluyó 30 pacientes en recaída en el fase I, y 24 en el fase II, con factores de buen pronóstico, que recibieron 4 ciclos de TIP en primera línea, seguidos de cirugía de la enfermedad residual. Los criterios de buen pronóstico incluían: localización del primario a nivel testicular; un único esquema previo de tratamiento; seis o menos ciclos de cisplatino, y respuesta completa a la primera línea, o bien parcial con normalización de marcadores tumorales. La tasa de respuesta fue del 80%, con un 77% de respuestas completas, y un 73% de los pacientes con largas supervivencias libres de enfermedad. En cuanto a la toxicidad, la mielosupresión fue la más frecuente, y 2 de los 30 pacientes experimentaron neuropatía grado III.

Un segundo estudio llevado a cabo posteriormente en el MSKCC (38) reclutó 46 pacientes con tumores recurrentes, de localización testicular (excluyó los tumores primarios mediastínicos), y con respuesta completa a la primera línea de tratamiento (es decir, pacientes con factores de relativo buen pronóstico). Los pacientes recibieron tratamiento en segunda línea con esquema TIP, con un incremento de la dosis de paclitaxel hasta el máximo tolerado de 250 mg/m², con profilaxis con factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSF). La tasa de respuesta completa fue del 70% (32 de los 46 pacientes), con 29 pacientes sin evidencia de enfermedad a los 69 meses de mediana de seguimiento, es decir, una tasa de respuestas completas duraderas del 63% y de supervivencia libre de progresión del 65% a 2 años. Siete (50%) de los 14 pacientes que tuvieron una recaída tardía alcanzaron una respuesta completa con quimioterapia seguida de cirugía de las masas residuales, y continuaron sin evidencia de recaída a los 51 meses de seguimiento.

Un estudio fase II multicéntrico del British Medical Research Council (MRC) (39) evaluó el empleo de TIP (paclitaxel 175 mg/m² en 3 horas sin soporte de G-CSF) en segunda línea, tras quimioterapia con esquema BEP. De los 43 pacientes evaluables, 26 (60%) alcanzaron una respuesta completa con marcadores negativos. La supervivencia a 1 año fue del 70%, con una supervivencia libre de progresión del 36%. La tasa de respuestas completas en el grupo de 26 pacientes con criterios de buen pronóstico fue del 73%, en comparación con un 41% en el grupo de 17 pacientes con mal pronóstico.

Los datos del estudio británico son inferiores a los obtenidos en el Memorial, lo cual puede estar en relación con la mayor intensidad de dosis de paclitaxel en este último o bien por la selección de pacientes exclusivamente de buen pronóstico en el estudio del Memorial.

TABLA VIII
ESTUDIOS CON ESQUEMA TIP

Estudio	N	Esquema y dosis	Respuesta
Beyer J y cols. 1998	80	Paclitaxel 175 mg/m ² día 1 Ifosfamida 1,2 g/m ² días 1-5 Cisplatino 20 mg/m ² días 1-5	RG 69% (TIP) RG 66% (TIP + CET)
Motzer RJ y cols. 2000	Fase I 30	Paclitaxel: escalada de dosis: 175,215 ó 250 mg/m ² ic 24 h día 1 Ifosfamida 1,2 g/m ² días 2-6 Cisplatino 20 mg/m ² días 2-6	RG 80%; RC 77%
	Fase II 24	Paclitaxel 250 mg/m ² ic 24 h día 1 Ifosfamida 1,2 g/m ² días 2-6 Cisplatino 20 mg/m ² días 2-6	
Kondagunta GV y cols. 2005	46	Paclitaxel 250 mg/m ² ic 24 h día 1 Ifosfamida 1,5 g/m ² días 2-5 Cisplatino 25 mg/m ² días 2-5	RC 70% RC duraderas 63%
Mead GM y cols. 2005	51	Paclitaxel 175 mg/m ² día 1 Ifosfamida 1 g/m ² días 1-5 Cisplatino 20 mg/m ² días 1-5	RC 60% RC 73% (buen pronóstico) RC 41% (mal pronóstico)

RG: respuesta global. RC: respuesta completa.

Por último, en un pequeño estudio eslovaco (40), 11 (65%) de los 17 pacientes que recibieron TIP en segunda línea obtuvieron una respuesta, 7 (41%) de ellos completa. La supervivencia libre de enfermedad a 2 años fue del 47%.

PACLITAXEL – GEMCITABINA

Un estudio fase II llevado a cabo por el grupo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (41) incluyó 28 pacientes intensamente tratados (el 75% habían recibido 2 o más esquemas previos con cisplatino, y había 10 casos de tumores refractarios) que recibieron una combinación de paclitaxel y gemcitabina. A pesar de que la tasa de respuesta obtenida (21,4%, 6 de los 28 pacientes) no difería sustancialmente de la tasa de respuesta de cada uno de los fármacos en monoterapia, se objetivaron remisiones en el grupo de pacientes refractarios a platino y en aquellos tratados con dosis altas y trasplante de precursores hematopoyéticos. Además, la duración de las respuestas fue superior a la observada en los estudios de monoterapia, con 2 de los 3 pacientes que obtuvieron una respuesta completa sin evidencia de recaída a los 15 y 25 meses de seguimiento. En cuanto al perfil de toxicidad, se trata de un esquema bien tolerado en líneas generales, siendo la toxicidad hematológica la más prevalente (neutropenia grado III/IV: 56%, con un único caso de neutropenia febril; trombopenia grado III/IV: 33%). Este estudio fue el primero en demostrar que el empleo de poliquimioterapia en pacientes muy tratados, además de bien tolerada, es capaz de rescatar a alguno de estos jóvenes pacientes.

Un estudio italiano (42) testó la combinación de un triplete de paclitaxel, cisplatino y gemcitabina, en tercera línea, en 20 pacientes metastásicos. La tasa de respuesta fue del 50% (10 pacientes), con un 25% de pacientes (5 pacientes) con respuesta completa (4 de las cuales fueron también respuestas completas histológicas, mantenidas a los 3, 10, 18 y 19 meses de seguimiento). Sin embargo, a pesar de la buena tasa de respuestas, todos los pacientes desarrollaron toxicidad hematológica grado III/IV, y uno de ellos nefropatía grado II/III.

GEMCITABINA-OXALIPLATINO

Los estudios *in vitro* sugerían un efecto aditivo de esta combinación, especialmente de la secuencia de gemcitabina seguida de oxaliplatino (43). En base a los datos preclínicos y a la eficacia demostrada de ambos fármacos en los estudios de monoterapia, dos estudios fase II examinaron la actividad y la tolerancia de la combinación de ambos fármacos. El primero de los estudios, del grupo GTCSG (44), incluyó 35 pacientes intensamente tratados y con características de mal pronóstico: la mediana de ciclos previos basados en cisplatino era de 6; el 50% habían recibido paclitaxel; un 89% habían recibido quimioterapia a altas dosis con trasplante de células progenitoras, y un 63% se consideraron platino-refractarios. A pesar de estos rasgos de mal pro-

nóstico, la tasa de respuesta fue del 46% (2 respuestas completas con quimioterapia y una tercera tras cirugía de rescate) con una mediana de supervivencia global, en los pacientes que respondieron.

Un segundo estudio, griego (45), confirmó estos resultados en un grupo similar de 29 pacientes platino-refractarios, la mayoría de los cuales había recibido entre 2 y 3 esquemas previos de tratamiento con cisplatino.

La tasa de respuesta en este estudio fue del 32%, con 4 respuestas completas (3 de ellas mantenidas tras 14, 19 y 28 meses de seguimiento; el cuarto paciente recayó a los 7 meses, y permaneció libre de enfermedad 11 meses después de una cirugía de rescate).

La toxicidad de ambos estudios fue comparable, con neutropenia y trombocitopenia grado III/IV en aproximadamente el 50% de los pacientes, con un 10% de fiebres neutropénicas. La principal toxicidad no hematológica fue la neuropatía.

La tasa de respuesta alcanzada con este esquema es superior a la de cualquiera de los fármacos eficaces en tumores germinales en monoterapia, que oscila entre un 15-25%, representando los mejores resultados obtenidos en pacientes intensamente tratados o refractarios al cisplatino.

OXALIPLATINO-PACLITAXEL

El grupo francés (46) llevó a cabo un estudio con paclitaxel y oxaliplatino en 26 pacientes, 16 de ellos refractarios y 10 en recaída. En este estudio se definió la refractariedad como la progresión durante, o dentro de los 2 meses después, de una terapia con cisplatino, y la recaída como la progresión entre los 2 y los 6 meses del último tratamiento con cisplatino. Un paciente consiguió una respuesta parcial con normalización de los marcadores; dos una remisión completa tras cirugía de rescate (mantenida a los 13 y 23 meses, con una mediana de supervivencia global de 8,8 meses), y otros tres una reducción de marcadores tumorales mayor del 90%. Sólo un paciente presentó una neuropatía grado III con el tratamiento.

CISPLATINO-IRINOTECÁN/OXALIPLATINO-IRINOTECÁN

A pesar de los resultados negativos del irinotecán en monoterapia, se llevaron a cabo dos estudios fase II de combinación con compuestos de platino.

El primero de ellos (47), en el que se combinaba irinotecán con cisplatino o nedaplatino, reportó una tasa de respuesta del 50% en pacientes refractarios a cisplatino (45% en los 11 pacientes tratados con cisplatino, y 57% en los 7 tratados con nedaplatino). La gran actividad de esta combinación se había objetivado en estudios previos *in vitro*, donde se detectó una interacción sinérgica del irinotecán con los derivados de platino (48).

Todos los pacientes presentaron toxicidad hematológica (100% neutropenia y 94% trombopenia), y un 28% diarrea grado III/IV, que fue la toxicidad limitante de dosis del irinotecán.

Sin embargo, parece que se trata de enfermos menos politratados que los de otros estudios: aunque la mayoría de los pacientes habían recibido dos o más líneas de tratamiento previo basado en cisplatino, dos de ellos sólo habían recibido BEP, y únicamente 4 recibieron altas dosis con trasplante autólogo, lo cual podría explicar en parte los mejores resultados.

En base a estos datos, un segundo estudio del grupo griego de Pectasides (49) trató 18 pacientes con irinotecán y oxaliplatino, con profilaxis primaria con G-CSF. Todos los pacientes eran platino-refractarios, y habían recibido al menos dos líneas previas de tratamiento con cisplatino. Un 78% también había recibido tratamiento con paclitaxel. La tasa de respuestas fue del 40% (7 pacientes, 4 con respuesta completa, 3 de los cuales continuaban libres de enfermedad a los 11, 14 y 19 meses de seguimiento, con una supervivencia libre de progresión del 17%). Ninguno de los pacientes con tumores extragonadales respondió al tratamiento. La toxicidad hematológica fue moderada y manejable, y sólo un 11% de los pacientes presentó neuropatía grado III (a pesar de haber recibido tratamientos previos con cisplatino y paclitaxel). Sin embargo, el 22% de los pacientes presentó diarrea grado III/IV.

Los resultados de estos estudios refuerzan los datos preclínicos y clínicos de la existencia de una resistencia cruzada incompleta entre cisplatino y oxaliplatino, así como de un sinergismo entre irinotecán y los análogos de cisplatino.

QUIMIOTERAPIA DE RESCATE A ALTAS DOSIS

El empleo de quimioterapia a altas dosis con soporte de precursores hematopoyéticos se inició en la década de los 80 como un tratamiento de rescate en los pacientes con enfermedad refractaria o en recaída tras dos o tres líneas de tratamiento con dosis convencionales, con una tasa de largos supervivientes del 15%, aunque a costa de una toxicidad importante (tasa de muertes tóxicas del 20%) (50).

Su utilización en la primera línea del tratamiento de rescate (e incluso en primera línea de tratamiento de la enfermedad avanzada en aquellos pacientes con factores de mal pronóstico), ha obtenido buenos resultados en supervivencia, con un 40-70% de largos supervivientes libres de enfermedad, con un aceptable perfil de toxicidad (menos de un 5% de muertes tóxicas) (51-54).

El fundamento teórico de la intensificación de dosis proviene de la observación *in vitro* del efecto dosis-respuesta para el cisplatino y otros agentes utilizados en el tratamiento de los tumores germinales (55). Por ejemplo, la administración de cisplatino (en combinación con vinblastina y bleomicina) a una intensidad de dosis de 30 mg/m²/semana es más activa que a una densidad de dosis de 18,75 mg/m²/semana (56); sin embargo, un incremento a 66 mg/m²/semana no ha demostrado aumentar la tasa de curaciones (57). Además, se puede obtener un efecto dosis-respuesta añadido *in vivo* al aumentar la dosis de citostáticos por encima de la dosis máxima tolerada, que suele estar determinada por la

toxicidad medular. El empleo del trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) o de precursores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE) permite utilizar estos fármacos a dosis mucho más altas, hasta que aparece una toxicidad limitante extramedular. De todos los citostáticos, los agentes alquilantes son los que permiten aumentar más su dosis (entre 7,5 y 22,5 veces), puesto que presentan un perfil de toxicidad extramedular más favorable. Sin embargo, el cisplatino, fármaco más activo en el tratamiento de los tumores germinales, presenta una toxicidad extramedular renal y a nivel de sistema nervioso periférico, que impide aumentar su dosis por encima de dos veces la dosis convencional.

Los fármacos más empleados en los esquemas de altas dosis son el carboplatino y el etopósido, combinados o no con un tercer fármaco como ciclofosfamida e ifosfamida (Tabla IX), aunque el papel de un tercer agente continúa siendo controvertido.

TABLA IX

FÁRMACOS UTILIZADOS EN QUIMIOTERAPIA A ALTAS DOSIS

Fármaco	Dosis convencional	Dosis intensa	Incremento de dosis	Toxicidad limitante
Carboplatino	400	2.000	5	Hepática renal
Etopósido	300-600	2.400	4	Mucosas
Ifosfamida	5.000	18.000	3,6	Renal
Ciclofosfamida	500-1.000	7.500	7,5	Cardíaca
Cisplatino	100	200	2	Renal, Sistema nervioso periférico

QUIMIOTERAPIA A ALTAS DOSIS EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO DE RESCATE

Un estudio retrospectivo de la Universidad de Indiana (58) incluyó 184 pacientes con tumores germinales (excluyendo los de localización mediastínica), tratados entre 1996 y 2004. De ellos, 135 recibieron, como primer tratamiento de rescate (tras fracaso a una única línea para enfermedad diseminada), dos ciclos de carboplatino y etopósido a dosis altas, seguidos de rescate con infusión de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. Además, en pacientes seleccionados (con respuesta incompleta radiológica y normalización de marcadores tumorales), se procedió a la resección quirúrgica de la enfermedad residual. Tras una mediana de seguimiento de 42 meses, 94 pacientes (70%) consiguieron una respuesta completa. Globalmente, de los 184 pacientes, 116 lograron una respuesta completa, mantenida tras una mediana de seguimiento de 48 meses. Se documentaron tres muertes tóxicas durante el tratamiento.

Otro estudio con quimioterapia a altas dosis en primera línea fue el del grupo alemán comentado previamente (inducción con tres ciclos de TIP seguido de intensificación con carboplatino, etopósido y thiotepa) (36).

QUIMIOTERAPIA A ALTAS DOSIS EN SEGUNDA / TERCERA
LÍNEA DE TRATAMIENTO DE RESCATE

Como se ha expuesto previamente, la quimioterapia a altas dosis se ensayó inicialmente en pacientes con enfermedad refractaria a cisplatino, o en aquellos con recaídas tras una segunda o posterior línea de tratamiento, es decir, pacientes muy politratados.

Los primeros estudios de la Universidad de Indiana y del grupo ECOG en este subgrupo de pacientes, demostraron una tasa de remisiones del 10%, de corta duración, con una alta tasa de mortalidad de hasta el 21% (59,60).

En uno de los estudios llevados a cabo en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (61), 58 pacientes con tumores refractarios que habían recibido tres o más líneas de tratamiento para la enfermedad metastásica, recibieron uno o dos ciclos de carboplatino, etopósido y ciclofosfamida a dosis altas, junto con soporte autólogo de precursores hematopoyéticos. El 40% de los pacientes (n = 23), alcanzaron una respuesta completa, con 12 pacientes (21%) sin evidencia de enfermedad tras una mediana de seguimiento de 28 meses, y una supervivencia global del 31%. La tasa de muertes tóxicas alcanzó el 12% (7 pacientes).

Otro estudio del mismo centro (62,63) incluyó 47 pacientes politratados (con tres o más líneas de quimioterapia previa), que recibieron un tratamiento de inducción con paclitaxel e ifosfamida a dosis convencionales, con citaféresis, seguidos de tres ciclos de altas dosis de carboplatino y etopósido e infusión de precursores. Veintitrés pacientes obtuvieron una respuesta completa (49%) sólo con quimioterapia, y tres más (6%) con quimioterapia y rescate quirúrgico de la enfermedad residual. Del total de 26 pacientes, 20 (43%) permanecen sin evidencia de enfermedad tras una mediana de seguimiento de 33 meses.

Algunos grupos alemanes también han llevado a cabo estudios en pacientes tratados con varios regímenes previos para enfermedad recurrente o refractaria. En uno de dichos estudios (64) 74 pacientes recibieron dos ciclos de tratamiento convencional con cisplatino, etopósido e ifosfamida, y tras evaluar la respuesta tumoral, un ciclo de altas dosis con carboplatino, etopósido e ifosfamida. De 68 pacientes evaluables, en 43 (63%) se objetivaron respuestas objetivas (21-31% – respuestas completas y 14-20% – respuestas parciales inoperables con normalización de los marcadores tumorales). La supervivencia global y libre de eventos a dos años fue de un 44 y un 35% respectivamente. Aquellos pacientes con enfermedad refractaria a los dos ciclos de inducción presentaron mal pronóstico: únicamente un paciente de 23 estaba libre de enfermedad a los 7 meses de la intensificación. Por el contrario, 24 (53,3%) de los 45 pacientes que respondieron a la quimioterapia a dosis convencionales presentarán una supervivencia libre de evento a los 2 años del 50%. El 3% de los pacientes sufrieron una muerte tóxica.

Otro estudio alemán (65) con 150 pacientes en progresión tras una mediana de dos ciclos con esquemas basados en cisplatino, documentó la actividad del trata-

miento con quimioterapia a dosis convencionales seguida de altas dosis y trasplante. La supervivencia libre de progresión y global fueron del 29 y 39% respectivamente, con toxicidad persistente en aproximadamente un tercio de los largos supervivientes.

Un estudio italiano (66) administró uno o dos ciclos con quimioterapia intensiva a 84 pacientes con tumores recurrentes tras dos o tres regímenes previos de cisplatino, estratificados según los factores pronósticos en tres categorías (buen, intermedio y mal pronóstico). Globalmente, 28 pacientes (33%) de los que alcanzaron la remisión completa, continuaron libres de enfermedad durante el seguimiento, 24 (69%) en el grupo de buen pronóstico, 4 (13%) en el de pronóstico intermedio, y ninguno en el de mal pronóstico. Las muertes tóxicas ocurrieron únicamente en los grupos de intermedio y mal pronóstico.

Dos pequeños estudios han intentado evaluar el papel del paclitaxel en los regímenes de quimioterapia a altas dosis, aunque no han podido llegar a unas conclusiones definitivas.

El British Imperial College School of Medicine (67) trató a 36 pacientes con tumores germinales con 3 ciclos de quimioterapia a dosis convencionales, seguido de un ciclo de paclitaxel con altas dosis de etopósido, carboplatino y ciclofosfamida, y trasplante de células *stem* periféricas. La supervivencia global a un año fue del 67%, con una mediana de seguimiento de 29 meses. En los 24 pacientes sensibles a cisplatino la supervivencia global y libre de progresión a un año fue del 88 y 64% respectivamente; sin embargo, para aquellos refractarios, la supervivencia a un año fue sólo del 25%.

Otro estudio del City of Hope Cancer Center (68) evaluó la eficacia de dos ciclos de paclitaxel, carboplatino, etopósido e ifosfamida a altas dosis. De los 31 pacientes evaluables, 2 no se sometieron al tratamiento debido a una rápida progresión de la enfermedad, y sólo 19 recibieron los dos ciclos de tratamiento, ya que 8 progresaron tras el primer ciclo, 3 rechazaron recibir el segundo, y uno falleció por una infección fúngica durante el primer ciclo. Doce de los 19 pacientes permanecieron libres de enfermedad tras una mediana de seguimiento de 67 meses.

En la reunión de ASCO de 2009 se presentaron los resultados de dos estudios de altas dosis. Un fase II de un grupo francés (69), con quimioterapia a altas dosis según el protocolo TAXIF, que incluyó 45 pacientes con tumores no refractarios y factores de mal pronóstico: seminomas en recaída tras dos líneas de tratamiento, no seminomas tras una o dos líneas, o con respuesta parcial tras una primera línea, y tumores mediastínicos en la primera recaída. De los 45 pacientes, 21 recibieron el régimen completo, que consistía en dos ciclos de etopósido y paclitaxel, días 1 y 14, con soporte de G-CSF, seguido de tres ciclos consecutivos de altas dosis (un ciclo de paclitaxel y thiotepa, y dos del esquema ICE: ifosfamida, carboplatino y etopósido, con soporte de células precursoras hematopoyéticas y G-CSF). La tasa de respuestas fue del 47%, con un 22% de respuestas completas mantenidas (10 pacientes, con una mediana de seguimiento de 8 meses), y un 82% de pacientes

vivos a los 9 meses (37 enfermos), con una supervivencia libre de progresión y global a un año del 62% y del 90% respectivamente.

El segundo estudio, un fase I/II del MSKCC (70), reclutó 107 pacientes con tumores no seminomatosos en recaída, con rasgos de mal pronóstico: primarios extragonadales; tumores con respuesta incompleta tras la primera línea, o con recaída/respuesta incompleta tras un tratamiento de rescate basado en cisplatino e ifosfamida. El 50% de los pacientes consiguió una respuesta completa, y el 8% una respuesta parcial con negativización de marcadores. La supervivencia libre de enfermedad y global a 5 años fue del 47 y 52% respectivamente, tras una mediana de seguimiento de 61 meses, sin detectarse ninguna recaída tras dos años. Además, se llevó a cabo un análisis multivariante que identificó como factores de mal pronóstico: la localización mediastínica ($p = 0,0002$), haber recibido más de 2 líneas de tratamiento previo ($p = 0,0005$), β -HCG basal mayor de 1.000 ($p = 0,01$) y la presencia de metástasis pulmonares ($p = 0,02$).

QUIMIOTERAPIA A DOSIS CONVENCIONALES *VERSUS* ALTAS DOSIS

Existen escasos estudios prospectivos randomizados que comparen el tratamiento a dosis estándar con las altas dosis en el tratamiento de segunda línea de los pacientes con tumores germinales refractarios o en recaída.

En líneas generales, la secuencia de tratamiento más utilizada en Europa es la de varios ciclos de quimioterapia de inducción a dosis convencionales, seguida de un único ciclo de intensificación (normalmente con carboplatino y etopósido). El estudio prospectivo IT-94 (71) del European Group for Bone and Marrow Transplantation, distribuyó de forma aleatoria a 280 pacientes platino-sensibles a recibir, en segunda línea (primera línea de rescate), cuatro ciclos de VeIP / VIP, o bien 3 ciclos seguidos de quimioterapia a altas dosis (un ciclo de carboplatino, etopósido, y ciclofosfamida) con soporte de precursores hematopoyéticos. La tasa de respuestas (56%), tanto parciales como completas, fue similar en ambos grupos de tratamiento, sin diferencias en la supervivencia libre de progresión a 3 años (35 vs. 42%; $p = 0,16$) o en la supervivencia global (53%), con un 3 y 7% de muertes tóxicas con tratamiento convencional y a altas dosis respectivamente. Únicamente el subgrupo que alcanzó una respuesta completa tras la quimioterapia intensiva obtuvo una mejoría significativa en la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (55 vs. 75%; $p < 0,04$).

Sin embargo, en Estados Unidos, está más generalizado el empleo en segunda línea de uno o dos ciclos de quimioterapia a altas dosis con carboplatino, etopósido y un tercer agente, especialmente en pacientes con factores de mal pronóstico.

Con el objetivo de comparar la administración única o secuencial de quimioterapia a altas dosis, en primera o

posteriores líneas de tratamiento de rescate, el grupo alemán (GTCSG) llevó a cabo un estudio prospectivo y aleatorizado (72). Se distribuyó de forma aleatoria a 211 pacientes a recibir un ciclo de VIP seguido de tres ciclos de carboplatino y etopósido a altas dosis (rama A), o bien tres ciclos de VIP y un ciclo de altas dosis con carboplatino, etopósido y ciclofosfamida (rama B). El estudio se cerró prematuramente (cuando se habían reclutado 211 de los 230 pacientes planificados) por un exceso de muertes tóxicas en la rama B de tratamiento (16 vs. 4%, $p < 0,01$). Tras una mediana de seguimiento de 36 meses, 109 pacientes (52%) estaban vivos, 91 de ellos (43%) libres de progresión. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia libre de progresión (53 vs. 49%, $p > 0,05$) y global (80 vs. 61%, $p > 0,05$), a un año, entre las dos ramas.

TRATAMIENTO DE RESCATE TRAS PROGRESIÓN A ALTAS DOSIS

En la Universidad de Indiana (73) se examinaron 101 pacientes que habían recidivado tras un tratamiento de altas dosis de carboplatino y etopósido. En cuanto a las características de los pacientes, 29 habían recibido el tratamiento intensivo en primera línea de rescate, y 72 en segunda o posteriores líneas; la mediana de tiempo a la recaída tras el tratamiento fue de 10 meses. De los 101 pacientes, 54 recibieron tratamiento tras la recidiva: 47 quimioterapia (sola [$n = 35$], o en combinación con cirugía [$n = 12$]) y 7 cirugía como único tratamiento. La tasa de respuesta en los pacientes que recibieron citostáticos fue del 18,2%, con 12 respuestas objetivas (3 completas y 9 parciales). De los 15 pacientes que recibieron esquemas con cisplatino, sólo uno consiguió una respuesta objetiva. El único factor asociado a la respuesta fue el intervalo de tiempo entre el tratamiento a altas dosis y el tratamiento posterior. Cinco pacientes (4,9%) no tenían evidencia de recaída a los 30, 53, 57, 85 y 93 meses tras la recaída. Todos los largos supervivientes habían sido sometidos a cirugía como parte del tratamiento.

Del mismo modo, un grupo francés (74) realizó un análisis retrospectivo de 32 pacientes que habían progresado a un tratamiento intensivo. La mayoría de estos pacientes recibieron tratamiento posterior con quimioterapia con o sin cirugía. De los 19 pacientes con respuesta serológica al tratamiento previo, 8 alcanzaron una remisión completa tras la resección quirúrgica de las masas residuales, 2 de ellas mantenidas. Entre los 13 pacientes que no normalizaron los marcadores tumorales, 4 consiguieron una respuesta completa mantenida tras la cirugía de rescate.

Por último, un estudio australiano (75) analizó 191 pacientes que progresaron al tratamiento con dosis altas, 48 de los cuales (25%) recibió quimioterapia posterior. Sólo uno de los 47 pacientes evaluables alcanzó una respuesta completa mantenida, y 8 pacientes (17%) una remisión serológica, con una mediana de supervivencia de 26 semanas.

CIRUGÍA DE RESCATE

La cirugía de resección de masas residuales debe ser un componente más del tratamiento en aquellos pacientes con persistencia radiológica de enfermedad, pero con valores normales de marcadores tumorales tras un tratamiento de rescate, como demuestran diversos estudios.

Un análisis retrospectivo de la Universidad de Indiana (76) documentó que únicamente un 5% de 101 pacientes con recaídas o refractarios a cisplatino conseguían remisiones duraderas. Todos ellos habían sido sometidos a cirugía como parte del tratamiento de rescate, al igual que la mayoría de los largos supervivientes de los ensayos que han investigado la actividad de nuevas combinaciones. En este caso, la cirugía debe llevarse a cabo dentro de las 4-6 semanas posteriores a la normalización de marcadores o tras alcanzar un bajo *plateau* serológico (77).

Sin embargo, aunque forme parte del tratamiento de rescate, este tipo de cirugía no se denomina cirugía de rescate. Este término se reserva para aquellos casos de enfermedad residual completamente resecable tras el tratamiento de rescate, pero con marcadores tumorales que no se han normalizado o están en progresión tras dicho tratamiento, y cuando no se dispone de otras opciones de tratamiento sistémico (*desperation surgery*). Sin embargo, existen pocos pacientes que cumplan estos requisitos, por lo que es necesario hacer una exhaustiva selección de los mismos (estudios retrospectivos han reportado un 40-50% de remisiones completas duraderas en casos muy seleccionados).

Varios estudios han investigado el papel de la cirugía de rescate en este grupo de pacientes.

Un estudio de la Universidad de Indiana (78) reportó una supervivencia a 5 años del 53,9% en 114 pacientes que habían sido sometidos a rescate quirúrgico tras progresión serológica con una primera o segunda línea de tratamiento citostático.

Otro estudio con 48 pacientes (79) con enfermedad en progresión, refractaria a quimioterapia, consiguió un 79% de resecciones macroscópicas completas y un 60% de remisiones serológicas. El 21% de estos pacientes continuó libre de enfermedad sin ningún tratamiento posterior. Estos resultados han sido corroborados por otros estudios, como el de Albers y cols. (80) y otros más pequeños (81,82) en los que se han alcanzado tasas de supervivencia libre de enfermedad a largo plazo del 25%.

Un escenario en el que la cirugía juega un papel importante, como se comentará posteriormente, es en las recaídas tardías de la enfermedad, debido a la relativa quimiorresistencia de estos pacientes (posiblemente por la transformación tumoral y la presencia de componentes no-germinales o de teratoma maduro).

CIRUGÍA DE ENFERMEDAD RESIDUAL TRAS QUIMIOTERAPIA A ALTAS DOSIS

Un estudio alemán (83) incluyó 57 pacientes con presencia de enfermedad residual tras quimioterapia a altas dosis, y valores normales o no de marcadores tumorales,

que fueron sometidos a cirugía de las masas residuales. En 52 (91%) de los 57 pacientes se pudo realizar una resección completa, de los cuales, 37 (65%) estaban vivos y 34 (59%) continuaban libres de enfermedad tras una mediana de seguimiento de 87 meses. De los 26 pacientes con tumor viable en el tejido examinado microscópicamente, sólo 10 (39%) continuaron sin evidencia de enfermedad durante el seguimiento, en contraposición con 24 (77%) de los 31 enfermos con necrosis o teratoma maduro.

TRATAMIENTO CON AGENTES BIOLÓGICOS

Los agentes de diana molecular también han sido testados en tumores germinales.

Algunos estudios (84,85) han sugerido que el factor de crecimiento endotelial vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor* o VEGF) puede jugar un papel en el desarrollo de metástasis en tumores germinales. Estudios con agentes antiangiogénicos (trombospondina-1 y endostatina) (86) en combinación con carboplatino, en tumores germinales xenográficos, han demostrado la capacidad de dichos agentes de detener la progresión tumoral.

Dos estudios, uno del grupo alemán (87) y otro italiano (88), han investigado la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*Epidermal Growth Factor Receptor* o EGFR) en tumores recurrentes y refractarios. Ambos estudios documentaron la expresión de dicho receptor restringida a las células gigantes trofoblásticas y a los componentes del sincitiotrofoblasto de los tumores no seminomatosos. Estos resultados llevaron al grupo italiano a la realización de un estudio fase II con erlotinib en pacientes con tumores germinales.

Con relación al HER-2/neu, un estudio (89) encontró sobreexpresión de la proteína en 22 de 96 muestras mediante inmunohistoquímica (IHQ); sin embargo, únicamente en 3 casos se confirmó la amplificación del gen mediante técnicas de hibridación *in situ* (FISH). Esta discordancia entre IHQ y FISH, y la baja tasa de amplificación del gen en tumores germinales, no ha hecho posible que se llevaran a cabo ensayos clínicos con trastuzumab. Sin embargo se ha comunicado un caso de remisión inducida por trastuzumab en un paciente platino-refractario con expresión de HER-2 (90).

A pesar de que en seminomas se ha detectado expresión de c-Kit, la presencia de mutaciones activadoras del gen en no-seminomas es poco frecuente, por lo que es poco probable que dichos tumores respondan a agentes dirigidos como imatinib (91,92).

En el momento actual se están llevando a cabo estudios con nuevos agentes terapéuticos, y es esperable que los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares responsables de las recaídas y de la refractariedad a cisplatino, den lugar a nuevas líneas de abordaje terapéutico en el futuro.

TRATAMIENTO DE LAS RECAÍDAS TARDÍAS

Las recaídas tardías, definidas como aquellas que acontecen tras 2 años de finalizado el tratamiento ini-

cial, en ausencia de un segundo tumor primario, son típicamente de crecimiento lento y resistentes a quimioterapia, por lo que la cirugía juega un papel fundamental en la posibilidad de curación (Tabla X). Un análisis conjunto de publicaciones sobre tumores germinales desde 1989 hasta 2006, que incluyó 3.700 pacientes con no seminomas y 2.200 con seminomas, reportó una tasa de recaídas tardías de 3,2% en el primero de los grupos. La localización más frecuente fue el retroperitoneo (50%) seguido del mediastino (30%) y el pulmón (25%). Todas las grandes series publicadas hasta la fecha (93,94) en este tipo de pacientes han demostrado que, incluso en el caso de tumores quimiosensibles, la cirugía constituye el pilar del tratamiento de las recaídas tardías, con tasas de supervivencia libre de progresión a largo plazo del 25-40% tras una resección completa.

TABLA X

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS RECIDIVAS TARDÍAS

Más del 50% ocurren después de 5 años del tratamiento inicial

Los factores de riesgo para recaídas tardías incluyen: enfermedad de mal pronóstico al diagnóstico, enfermedad bulky retroperitoneal, y recaída precoz previa

A pesar de que la mayoría de las recaídas tardías son malignas, en un 10-20% de los casos se trata de teratomas

Entre un 30-50% se asocian con marcadores tumorales normales

El tratamiento se basa en un abordaje quirúrgico agresivo siempre que sea posible, ya que es crucial para lograr largos supervivientes

Al contrario que los tumores no seminomatosos, las recaídas tardías de los seminomas se tratan igual, y se obtienen los mismos resultados que en el caso de las precoces

La Universidad de Indiana analizó 83 pacientes con recaída tardía de la enfermedad (95), 23 (28%) entre los 2 y los 5 años, y 60 (72%) a partir de los 5 años de finalizar la primera línea de tratamiento. De los 49 enfermos sometidos a cirugía de la recidiva, en 43 se realizó una resección completa, y 20 de ellos (46,5%) continuaron sin evidencia de neoplasia. Sin embargo, sólo 6 (18,8%) de los 32 pacientes que recibieron quimioterapia alcanzaron una respuesta completa, mantenida en 5 de ellos (3 no habían recibido quimioterapia como parte del tratamiento inicial). Con cirugía tras la quimioterapia, 18 pacientes más del grupo de 32 alcanzaron la remisión, mantenida a largo plazo en 12. Globalmente, 69 (85,2%) de los 81 pacientes tratados entraron en remisión completa, 38 de los cuales se mantuvieron libres de enfermedad tras una mediana de seguimiento de 24,5 meses.

En un estudio alemán (96) con 418 pacientes en seguimiento tras el tratamiento inicial de la enfermedad, se detectaron 18 recaídas tardías (4,3%), con un

riesgo acumulado del 1,1 a 5 años y 4% a 10 años (excluyendo a los pacientes con recaídas tempranas). Este riesgo fue nulo entre los pacientes que habían recibido tratamiento adyuvante, y mucho menor entre aquellos con bajo riesgo en comparación con los de alto riesgo. Tras una mediana de seguimiento de 38 meses, el 36% de los pacientes permanecían sin evidencia de enfermedad, la mayoría de los cuales se habían sometido a cirugía.

Otro estudio alemán (97) analizó retrospectivamente 122 pacientes (50 seminomas y 72 no seminomas) con recidivas tardías, y demostró que la cirugía de las mismas estaba asociada con un incremento en la posibilidad de remisiones duraderas. La mediana de tiempo hasta la recidiva fue de 64,5 meses para los no seminomas. Los factores de mal pronóstico para la recaída tardía fueron la presencia de una recaída precoz de tumores no seminomatosos, haber recibido quimioterapia previa para la enfermedad diseminada, y aquellos con teratoma maduro.

Por último, un estudio del MSKCC (98) con 29 pacientes con recaída tardía de tumores no seminomatosos, que recibieron tratamiento de rescate que incluyó TIP, agentes en monoterapia, y quimioterapia a altas dosis. De todos ellos, los únicos pacientes que alcanzaron una respuesta completa fueron los 14 tratados con TIP, 6 de los cuales se sometieron a cirugía para la enfermedad residual.

CONCLUSIONES

Los pacientes con tumores diseminados, que recaen tras una primera línea de tratamiento, tienen peor pronóstico, a pesar de lo cual, entre un 20-25% aún tienen opciones de curación con un tratamiento de rescate. En este escenario, debemos considerar dos posibles abordajes terapéuticos. En primer lugar, la quimioterapia a dosis convencionales o estándar (esquemas de elección: VeIP, VIP, TIP) y, en segundo lugar, la quimioterapia a altas dosis con soporte autólogo de precursores hematopoyéticos. En el momento actual, aún no está bien establecido cuál es el tratamiento óptimo de segunda línea, ya que la mayoría de los datos provienen de series retrospectivas y de estudios fase II con pocos pacientes, con una amplia variabilidad en cuanto a los factores pronósticos. Por otra parte, se añade la complicación de la mayor toxicidad asociada con los tratamientos en este grupo de pacientes en recaída.

Entre los fármacos con actividad clínica en este contexto, podemos mencionar el etopósido, la ifosfamida, la vinblastina, el paclitaxel, la gemcitabina y el oxaliplatino. Los dos últimos han demostrado actividad en pacientes intensamente tratados, tanto en monoterapia, como en combinación con otros fármacos, abriendo nuevos horizontes terapéuticos.

No se debe olvidar el importante papel de la cirugía en el tratamiento de las masas residuales de los pacientes con tumores no seminomatosos, con respuesta incompleta al tratamiento de segunda línea, así

como su indiscutible papel en el abordaje de las recaídas tardías.

Por último, es importante señalar que estos pacientes deben ser tratados por equipos multidisciplinares en centros especializados, dada la complejidad de la enfermedad y del manejo de la misma.

CORRESPONDENCIA:

Beatriz García Paredes
Hospital Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: begarpa@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Einhorn LH. Curing metastatic testicular cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 4592-5.
- Einhorn LH. Treatment of testicular cancer: a new and improved model. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1777-81.
- Highly DL, Wallace HJ, Albert D, et al. Diamminedichloroplatinum in the chemotherapy of testicular tumors. *J Urol* 1974; 112: 100-4.
- Einhorn LH. Testicular cancer: an oncological success story. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2630-2.
- Nichols CR, Roth BJ, Loehrer PJ, et al. Salvage chemotherapy for recurrent germ cell cancer. *Semin Oncol* 1994; 5(suppl 12): 102-8.
- Rick O, Siegert W, Beyer J. Chemotherapy in patients with metastatic or relapsed germ-cell tumors. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 283-8.
- Nichols CR, Maziarz R. High-dose chemotherapy-treatment results in the USA. *Int J Cancer* 1999; 83: 841-3.
- Beyer J, Kramar A, Mandanas R, et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2638-45.
- Porcu P, Bhatia S, Einhorn LH. Results of treatment after relapse from high-dose chemotherapy in germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1181-6.
- Masters JR, Koberle B. Curing metastatic cancer: lessons from testicular germ-cell tumours. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 517-25.
- Mayer F, Honecker F, Looijenga LH, Bokemeyer C. Towards an understanding of the biological basis of response to cisplatin-based chemotherapy in germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2003; 14: 825-32.
- Ronnen EA, Kondagunta GV, Bacik J, et al. Incidence of late-relapse germ cell tumor and outcome to salvage chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6999-7004.
- 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: 594-603.
- Fossa SD, Stenning SP, Gerl A, et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer* 1999; 80: 1392-9.
- Motzer RJ, Geller NL, Tan CC, et al. Salvage chemotherapy for patients with germ cell tumors. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience (1979-1989). *Cancer* 1991; 67: 1305-10.
- Droz JP, Kramar A, Nichols C, et al. Second line chemotherapy with ifosfamide, cisplatin and either etoposide or vinblastine in recurrent germ cell cancer: assignment of prognostic groups. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 229.
- Lorch A, Beyer J, Movelli C, et al. Prognostic factors in relapsed or refractory male germ cell tumors: results from an international study of 1593 patients. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s (suppl; abstr 5030).
- Beyer J, Kramar A, Mandanas R, et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2638-45.
- Vaena DA, Abonour R, Einhorn LH. Long-term survival after high-dose salvage chemotherapy for germ cell malignancies with adverse prognostic variables. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4100-4.
- Chou TC, Motzer RJ, Tong Y, Bosl GJ. Computerized quantitation of synergism and antagonism of taxol, topotecan, and cisplatin against human teratocarcinoma cell growth: a rational approach to clinical protocol design. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1517-24.
- Motzer RJ, Bajorin D, Schwartz LH, et al. Phase II trial of paclitaxel shows antitumor activity in patients with previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2277-83.
- Bokemeyer C, Beyer J, Metzner B, et al. Phase II study of paclitaxel in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 31-4.
- Einhorn LH, Stender MJ, Williams SD, et al. Phase II trial of gemcitabine in refractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1999; 17: 509-11.
- Bokemeyer C, Gerl A, Schoffski P, et al. Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 512-6.
- Fink D, Nebel S, Aebi S, et al. The role of DNA mismatch repair in platinum drug resistance. *Cancer Res* 1996; 56: 4881-6.
- Dunn TA, Schmoll HJ, Grunwald V, et al. Comparative cytotoxicity of oxaliplatin and cisplatin in non-seminomatous germ cell lines. *Invest New Drugs* 1997; 15: 109-14.
- Soulie P, Garrino C, Bensmaine MA, et al. Antitumoral activity of oxaliplatin/cisplatin-based combination therapy in cisplatin-refractory germ cell cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999; 125: 707-11.
- Kollmannsberger C, Rick O, Derigs HG, et al. Activity of oxaliplatin in patients with relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2031-7.
- Raymond E, Lawrence R, Izbicka E, et al. Activity of oxaliplatin against human tumor colony-forming units. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1021-9.
- Miki T, Sawada M, Nonomura N, et al. Antitumor effect of CPT-11, a camptothecine derivative, on human testicular tumor xenografts in nude mice. *Eur Urol* 1997; 31: 92-6.
- Kollmannsberger C, Rick O, Klaproth H, et al. Irinotecan in patients with relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer: a phase II study of the German Testicular Cancer Study Group. *Br J Cancer* 2002; 87: 729-32.
- Puc HS, Bajorin DF, Bosl GJ, et al. Phase II trial of topotecan in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors. *Invest New Drugs* 1995; 13: 163-5.
- Einhorn LH. Ifosfamide in germ cell tumors. *Oncology* 2003; 65: 73-5.
- McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. Ifosfamide and cisplatin containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: response and survival. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2559-63.
- Loehrer Sr PJ, Gonin R, Nichols CR, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent

- urrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2500-4.
36. Beyer J, Bokemeyer C, Rick O, et al. Salvage treatment in germ cell tumors using taxol, ifosfamide, cisplatin (TIP) followed by high-dose carboplatin, etoposide and thiotepa (HDCET): first results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 322a.
 37. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2413-8.
 38. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6549-55.
 39. Mead GM, Cullen MH, Huddart R, et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. *Br J Cancer* 2005; 93: 178-84.
 40. Mardiak J, Salek T, Sycova-Mila Z, et al. Paclitaxel plus ifosfamide and cisplatin in second-line treatment of germ cell tumors: a phase II study. *Neoplasma* 2005; 52: 497-501.
 41. Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, et al. Phase II trial of paclitaxel and gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1859-63.
 42. Pizzocaro G, Nicolai N, Slavioni R, et al. Paclitaxel, cisplatin and gemcitabine (TPG) third line therapy in metastatic germ cell tumors (GCT) of the testis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 194a (abstr. No. 773).
 43. Faivre S, Raymond E, Woynarowski JM, Cvitkovic E. Supraadditive effect of 2-2-difluorodeoxycytidine (gemcitabine) in combination with oxaliplatin in human cancer cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 44: 117-23.
 44. Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, 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: 108-14.
 45. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Ann Oncol* 2004; 15: 493-7.
 46. Theodore C, Flechon A, Fizazi K, et al. A phase II multicenter study of oxaliplatin (Ox) in combination with paclitaxel (Px) in patients (pts) who failed cisplatin (CDDP) based chemotherapy (CT) for germ cell tumors (GCT) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 389. Abstract 4534.
 47. Miki T, Mizutani Y, Nonomura N, et al. Irinotecan plus cisplatin has substantial antitumor effect as salvage chemotherapy against germ cell tumors. *Cancer* 2002; 95: 1879-85.
 48. Kano Y, Suzuki K, Akutsu M, et al. Effects of CPT-11 in combination with other anti-cancer agents in culture. *Int J Cancer* 1992; 50: 604-10.
 49. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, et al. Oxaliplatin and irinotecan plus granulocyte-colony stimulating factor as third-line treatment in relapsed or cisplatin-refractory germ-cell tumor patients. A phase II study. *Eur Urol* 2004; 46: 216-21.
 50. Nichols, CR, Tricot, G, Williams, SD, et al. Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer-a phase I/II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1989; 7: 932-9.
 51. Bhatia S, Abonour R, Porcu P, et al. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3346-51.
 52. Bokemeyer C, Harstrick A, Beyer J, et al. The use of dose-intensified chemotherapy in the treatment of metastatic nonseminomatous testicular germ cell tumors. *German Testicular Cancer Study Group. Semin Oncol* 1998; 25: 24-32.
 53. Beyer J, Kingreen D, Krause M, et al. Long-term survival of patients with recurrent or refractory germ cell tumors after high dose chemotherapy. *Cancer* 1997; 79: 161-8.
 54. Beyer J, Stenning S, Gerl A, et al. High-dose versus conventional-dose chemotherapy as first-salvage treatment in patients with non-seminomatous germ-cell tumors: a matched-pair analysis. *Ann Oncol* 2002; 13: 599-605.
 55. Frei E, Teicher BA, Holden SA, et al. Preclinical studies and possible clinical correlation of the effect of alkylating agent dose. *Cancer Res* 1988; 48: 6417-23.
 56. Samson MK, Riokin SE, Jones SE, et al. Dose-response and dose-survival advantage for high vs. low-dose cisplatin combined with vinblastine and bleomycin in disseminated testicular cancer. A Southern Oncology Group Study. *Cancer* 1984; 53: 1029-35.
 57. Nichols CR, Williams SD, Loehrer PJ, et al. Randomized study of CDDP dose intensity in poor-risk germ-cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group and Southwest Oncology Group protocol. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1163-72.
 58. Einhorn LH, Williams SD, Chamness, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007; 357: 340-8.
 59. Nichols CR, Tricot G, Williams SD, et al. Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer-a phase I/II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1989; 7: 932-9.
 60. Nichols CR, Andersen J, Lazarus HM, et al. High-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in refractory germ cell cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group protocol. *J Clin Oncol* 1992; 10: 558: 63.
 61. Motzer RJ, Mazumdar M, Bols GJ, et al. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ-cell tumors: treatment results and prognostic factors for survival and toxicity. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1098-115.
 62. Motzer RJ, Mazumdar M, Sheinfeld J, et al. Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1173-80.
 63. Kondagunta GV, Bacik J, Bajorin DF, et al. Sequential dose-intensive paclitaxel plus ifosfamide and carboplatin plus etoposide with autologous stem cell transplantation for germ cell tumor (GCT) patients (pts). *J Clin Oncol* 2005; 23: 4503a.
 64. Siegert W, Beyer J, Strohscheer I, et al. High-dose treatment with carboplatin, etoposide, and ifosfamide followed by autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory germ cell cancer: a phase I/II study. The German Testicular Cancer Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1223-31.
 65. Rick O, Beyer J, Kingreen D, et al. High-dose chemotherapy in germ cell tumours: a large single centre experience. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1883-8.
 66. Rosti G, De Giorgi U, Salvioni R, et al. Salvage high-dose chemotherapy in patients with germ cell tumors: an Italian experience with 84 patients. *Cancer* 2002; 95: 309-15.
 67. McNeish IA, Kanfer EJ, Haynes R, et al. Paclitaxel-containing high-dose chemotherapy for relapsed or refractory testicular germ cell tumours. *Br J Cancer* 2004; 90: 1169-75.
 68. Margolin KA, Doroshow JH, Frankel P, et al. Paclitaxel-based high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for relapsed germ cell cancer. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 903-11.
 69. Lotz J, Selle F, Fizazi K, et al. A phase II trial of high-dose chemotherapy (HDCT) supported by haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients (pts) with disseminated germ-cell tumors (GCTs) failing chemotherapy and with adverse prognostic factors: the TAXIF II protocol. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s (suppl; abstr 5028).
 70. Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, et al. Paclitaxel plus ifosfamide followed by high-dose carboplatin and etoposide with autologous stem cell support for patients with previously treated germ cell tumors: TI-CE results and prognostic factor analysis in 107 patients. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s (suppl; abstr 5027).
 71. Pico JL, Rosti G, Kramar A, et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumors. *Ann Oncol* 2005; 16: 1152-9.
 72. Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT, et al. Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2778-84.
 73. Porcu P, Bhatia S, Sharma M, et al. Results of treatment after

- relapse from high dose chemotherapy in germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1181-6.
74. Flechon A, Rivoire M, Biron P, et al. Importance of surgery as salvage treatment after high dose chemotherapy failure in germ cell tumors. *J Urol* 2001; 165: 1920-6.
 75. Pont J, Bokemeyer C, Harstrick A, et al. Chemotherapy for germ cell tumors relapsing after high-dose chemotherapy and stem cell support: a retrospective multicenter study of the Austrian Study Group on Urologic Oncology. *Ann Oncol* 1997; 8: 1229-34.
 76. Porcu P, Bhatia S, Einhorn LH. Results of treatment after relapse from high-dose chemotherapy in germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 1181-6.
 77. Schmoll HJ, Souchon R, Kregge S, 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: 1377-99.
 78. Beck SD, Foster RS, Bihrlé R, et al. Outcome analysis for patients with elevated serum tumor markers at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6149-56.
 79. Murphy BR, Breedon ES, Donohue JP, et al. Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1993; 11: 324-9.
 80. Albers P, Ganz A, Hannig E, et al. Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers. *J Urol* 2000; 164: 381-4.
 81. Eastham JA, Wilson TG, Russell C, et al. Surgical resection in patients with nonseminomatous germ cell tumor who fail to normalize serum tumor markers after chemotherapy. *Urology* 1994; 43: 74-80.
 82. Coogan CL, Foster RS, Rowland RG, et al. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection is effective therapy in selected patients with elevated tumor markers after primary chemotherapy alone. *Urology* 1997; 50: 957-62.
 83. Rick O, Bokemeyer C, Weinknecht S, et al. Residual tumor resection after high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3713-9.
 84. Olivarez D, Ulbright T, DeRiese W, et al. Neovascularization in clinical stage: a testicular germ cell tumor: prediction of metastatic disease. *Cancer Res* 1994; 54: 2800-2.
 85. Fukuda S, Shirahama T, Imazono Y, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with testicular germ cell tumors as an indicator of metastatic disease. *Cancer* 1999; 85: 1323-30.
 86. Abraham D, Abri S, Hofmann M, et al. Low dose carboplatin combined with angiostatic agents prevents metastasis in human testicular germ cell tumor xenografts. *J Urol* 2003; 170: 1388-93.
 87. Kollmannsberger C, Mayer F, Pressler H, et al. Absence of c-KIT and members of the epidermal growth factor receptor family in refractory germ cell cancer. *Cancer* 2002; 95: 301-8.
 88. Moroni M, Veronese S, Schiavo R, et al. Epidermal growth factor receptor expression and activation in nonseminomatous germ cell tumors. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2770-5.
 89. Soule S, Baldrige L, Kirkpatrick K, et al. HER-2/neu expression in germ cell tumours. *J Clin Pathol* 2002; 55: 656-8.
 90. Kollmannsberger C, Pressler H, Mayer F, et al. Cisplatin-refractory, HER2/neu-expressing germ-cell cancer: induction of remission by the monoclonal antibody trastuzumab. *Ann Oncol* 1999; 10: 1393-4.
 91. Tian Q, Frierson HF Jr, Krystal GW, et al. Activating c-kit gene mutations in human germ cell tumors. *Am J Pathol* 1999; 154: 1643-7.
 92. Madani A, Kemmer K, Sweeney C, et al. Expression of KIT and epidermal growth factor receptor in chemotherapy refractory non-seminomatous germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2003; 14: 873-80.
 93. Gerl A, Clemm C, Schmeller N, et al. Late relapse of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8: 41-7.
 94. George DW, Foster RS, Hromas RA, et al. Update on late relapse of germ cell tumor: a clinical and molecular analysis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 113-22.
 95. Baniel J, Foster RS, Gonin R, et al. Late relapse of testicular cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1170.
 96. Gerl A, Clemm C, Schmeller N, et al. Late relapse of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8: 41-7.
 97. Dieckmann KP, Albers P, Classen J, et al. Late relapse of testicular germ cell neoplasms: a descriptive analysis of 122 cases. *J Urol* 2005; 173: 824-9.
 98. Ronnen EA, Kondagunta GV, Bacik J, et al. Incidence of late-relapse germ cell tumor and outcome to salvage chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6999-7004.

1. Nombre del medicamento: Ratiograstim® 30 MU/0,5 ml solución para inyección o perfusión. Ratiograstim® 48 MU/0,8 ml solución para inyección o perfusión. **2. Composición cualitativa y cuantitativa:** Cada ml de solución para inyección o perfusión contiene 60 millones de unidades (MU) (600 µg) de filgrastim. Cada jeringa precargada contiene 30 MU (300 µg) de filgrastim en 0,5 ml de solución para inyección o perfusión. Cada jeringa precargada contiene 48 MU (480 µg) de filgrastim en 0,8 ml de solución para inyección o perfusión. Filgrastim (factor metionil-recombinante estimador de las colonias de granulocitos humanos) se obtiene por tecnología DNA recombinante en *Escherichia coli* K802. Exipientes: cada ml de solución contiene 50 mg de sorbitol. **3. Forma farmacéutica.** Solución para inyección o perfusión. Solución, transparente e incolora. **4. Datos clínicos. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Ratiograstim® está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tratamiento quimioterápico citotóxico establecido para neoplasias (a excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mioeloblavado seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un riesgo elevado de neutropenia grave prolongada. La eficacia y seguridad de filgrastim es similar en adultos y en niños en tratamiento quimioterápico citotóxico. Ratiograstim® está indicado para la movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC). En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática, con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $0,5 \times 10^9/l$, y con una historia de infecciones graves o recurrentes, está indicada la administración prolongada de Ratiograstim® para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones. Ratiograstim® está indicado en el tratamiento de la neutropenia persistente (RAN igual o inferior a $1,0 \times 10^9/l$) en pacientes con infección avanzada por VIH, para reducir el riesgo de infecciones bacterianas cuando no sea adecuado el empleo de otras opciones para tratar la neutropenia. **4.2 Posología y forma de administración. Requerimientos especiales.** El tratamiento con filgrastim sólo deberá administrarse en colaboración con un centro especializado en oncología con experiencia en tratamientos con factores de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF) y hematología y que disponga de aparatos de diagnóstico necesarios. Los procedimientos de movilización y aféresis deben de llevarse a cabo en colaboración con un centro de oncología-hematología que posea una aceptable experiencia en este campo y donde pueda realizarse la monitorización de las células progenitoras hematopoyéticas de forma adecuada. **Quimioterapia citotóxica establecida.** La dosis recomendada de filgrastim es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día. La primera dosis de filgrastim deberá administrarse a partir de las 24 horas siguientes desde la finalización de la quimioterapia citotóxica. Filgrastim se administra en inyección subcutánea diaria o en perfusión intravenosa diaria diluido en una solución de 50 mg/ml de glucosa (al 5%) y administrado durante un periodo de tiempo de 30 minutos (ver sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*). La vía subcutánea es de elección en la mayoría de los casos. Existe cierta evidencia que proviene de un estudio de administración a dosis única que indica que la dosificación por vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. No está clara la relevancia clínica de este hallazgo en la administración a dosis múltiples. La elección de la vía de administración depende de la situación clínica individual. Durante los ensayos clínicos randomizados se utilizó una dosis subcutánea de 2,3 MU (230 µg)/m²/día (4,0-8,4 µg/kg/día). La dosis diaria de filgrastim se debe mantener hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta que el recuento de neutrófilos retorne a su rango normal. Después de quimioterapia tradicional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfoblásticas se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Tras el tratamiento de inducción y consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser bastante mayor (hasta 38 días) dependiendo del tipo, posología y pautas de administración de la quimioterapia citotóxica utilizada. Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica experimentan un aumento transitorio del recuento de neutrófilos que ocurre típicamente 1-2 días después de iniciar la administración de filgrastim. Sin embargo, no se debe suspender el tratamiento con filgrastim hasta que haya pasado el nadir teórico de neutrófilos y el recuento celular retorne a su rango normal, para obtener una respuesta terapéutica mantenida. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con filgrastim antes de alcanzar el nadir teórico de neutrófilos. **Pacientes tratados con terapia mioeloblavada seguida de trasplante de médula ósea.** La dosis inicial recomendada de filgrastim es de 1,0 MU (10 µg)/kg/día, que se administra en una perfusión intravenosa de 30 minutos o de 24 horas de duración o bien 1,0 MU (10 µg)/kg/día en perfusión subcutánea continua de 24 horas al día. Filgrastim debe diluirse en 20 ml de una solución de 50 mg/ml de glucosa (al 5%) (Ver sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*). La primera dosis de filgrastim no debe administrarse en las primeras 24 horas después de la quimioterapia citotóxica, pero sí que deberá ser administrada durante las primeras 24 horas de la perfusión de la médula ósea. Una vez sobrepasado el nadir de neutrófilos, la dosis diaria de filgrastim se ajustará según la respuesta celular obtenida de la siguiente forma (ver tabla 1). *Para la movilización de PBPC en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mioeloblavada seguida de autotrasplante de células progenitoras de sangre periférica.* La dosis recomendada de filgrastim cuando se administra en monoterapia para la movilización de PBPC, es de 1,0 MU (10 µg)/kg/día que se administra en perfusión subcutánea continua de 24 horas o bien, como inyección subcutánea única diaria durante un periodo de 5 a 7 días consecutivos. Para administrarse en perfusión, filgrastim debe diluirse en 20 ml de solución de 50 mg/ml de glucosa (al 5%) (Ver sección 6.6 para las instrucciones de dilución). Tiempo de leucaféresis: suele ser suficiente la realización de 1 ó 2 leucaféresis en los días 5 y 6 de tratamiento. En otras circunstancias, puede ser necesaria la realización de leucaféresis adicionales. La administración de filgrastim debe mantenerse hasta la realización de la última leucaféresis. La dosis recomendada de filgrastim, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día, que se administra diariamente, en inyección subcutánea, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células alcance los niveles normales. Se debe realizar la leucaféresis en el periodo comprendido entre el aumento de RAN de $< 0,5 \times 10^9/l$ a $> 5,0 \times 10^9/l$. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, suele ser suficiente la realización de una única leucaféresis.

Tabla 1: Recuento de Neutrófilos	Ajuste de la dosis de filgrastim
>1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU (5 µg) /kg/día
Si el RAN permanece > 1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 días consecutivos más	Interrumpir el tratamiento con filgrastim
Si el RAN desciende a <1,0 x 10 ⁹ /l durante el período de tratamiento, se deberá ajustar de nuevo la dosis de filgrastim de acuerdo con los pasos anteriormente indicados	

otras circunstancias, se recomienda la realización de leucaféresis adicionales. **Para la movilización de PBPC en donantes sanos previa al trasplante de células progenitoras de sangre periférica alogénico.** Para la movilización de PBPC en donantes sanos, filgrastim debe administrarse por vía subcutánea a dosis de 1,0 MU (10 µg)/kg/día durante 4 ó 5 días consecutivos. Las leucaféresis deben iniciarse en el día 5 y, si fuera necesario, continuar el día 6 con objeto de obtener 4×10^8 células CD34+/kg de peso del receptor. **Pacientes con Neutropenia Crónica Grave (NCG), Neutropenia congénita.** La dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 µg)/kg/día, por vía subcutánea que se puede administrar como dosis única o dividida en varias tomas. **Neutropenia idiopática o cíclica.** La dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día, por vía subcutánea que se puede administrar en dosis única o dividida en varias tomas. **Ajuste de la dosis.** Filgrastim se debe administrar diariamente en inyección subcutánea hasta que el recuento de neutrófilos haya alcanzado y mantenido un nivel por encima de $1,5 \times 10^9/l$. Una vez alcanzada la respuesta se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Si se desea mantener un nivel de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria de filgrastim a largo plazo. La dosis inicial se puede duplicar o dividir por la mitad al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, dependiendo de la respuesta del paciente. Luego, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de 1 - 2 semanas con el fin de mantener un recuento medio de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9$ y $10 \times 10^9/l$. En los pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis de 2,4 MU (24 µg)/kg/día. En pacientes con NCG, no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de filgrastim por encima de 2,4 MU (24 µg)/kg/día. **Pacientes con infección por VIH. Para la recuperación de la neutropenia.** La dosis inicial recomendada de filgrastim es 0,1 MU (1 µg)/kg/día administrado diariamente en inyección subcutánea, ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MU (4 µg)/kg/día hasta que el recuento de neutrófilos haya alcanzado y mantenido un nivel de RAN $> 2,0 \times 10^9/l$. En los ensayos clínicos, >90% de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días. En un pequeño número de pacientes (<10%) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU (10 µg)/kg/día para revertir la neutropenia. **Para mantener el recuento normal de neutrófilos.** Una vez alcanzada la recuperación de la neutropenia, se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Se recomienda comenzar el ajuste de dosis administrando subcutáneamente 30 MU (300 µg)/día cada dos días. Dependiendo del RAN del paciente podrá ser necesario continuar con el ajuste de la dosis con objeto de mantener el recuento de neutrófilos $> 2,0 \times 10^9/l$. En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 µg)/día de 1 a 7 días a la semana para mantener el RAN $> 2,0 \times 10^9/l$, siendo la mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el RAN $> 2,0 \times 10^9/l$. **Grupos especiales de población. Ancianos.** Los ensayos clínicos con filgrastim incluyeron un número reducido de pacientes ancianos, pero no se ha realizado ningún estudio especial en este grupo de población, por lo que no se puede dar ninguna recomendación posológica específica. **Pacientes con insuficiencia renal o hepática.** Los estudios de filgrastim en pacientes con alteración grave de la función hepática o renal demuestran que el perfil farmacodinámico y farmacocinético es similar al observado en individuos normales. Por lo tanto, en estos casos no se requiere ajuste de dosis. **Uso pediátrico en la NCG y cáncer.** El sesenta y cinco por ciento de los pacientes estudiados en el programa de ensayo sobre NCG eran menores de 18 años. La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluía a la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita. No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos tratados por neutropenia crónica grave. Los datos procedentes de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de filgrastim es similar en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica. Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora son las mismas que en adultos. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Advertencias especiales.** Filgrastim no debe utilizarse para incrementar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá de los regímenes posológicos establecidos (ver más adelante). Filgrastim no debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave (Síndrome de Kostman) con citogenética normal (ver más adelante). **Advertencias especiales en pacientes con leucemia mieloide aguda.** **Crecimiento de las células malignas.** El factor estimulante de las colonias de granulocitos puede provocar el crecimiento *in vitro* de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en los pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide. Por lo que, filgrastim no está indicado en estas enfermedades. Deberá prestarse especial atención para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda. Considerando que los datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con LMA secundaria son limitados, filgrastim debe administrarse con precaución. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en pacientes menores de 55 años y con LMA de novo con buena citogenética [t(8;21), t(15;17) e inv(16)]. **Otras precauciones especiales.** Debe monitorizarse la densidad ósea de todo paciente tratado con filgrastim durante más de 6 meses que presentara una enfermedad osteopórica de base. Se han notificado raramente reacciones adversas pulmonares, en particular neumonía intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con historial reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar un mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio en el adulto (SDRA). Se deberá suspender la administración de filgrastim y administrar el tratamiento apropiado. **Precauciones especiales en los pacientes con cáncer. Leucocitosis.** En menos del 5% de los pacientes tratados con filgrastim a dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 µg/kg/día) se ha observado un recuento leucocitario de $100 \times 10^9/l$ o superior. No se ha observado ninguna reacción adversa directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis tan intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con filgrastim. Si el recuento leucocitario supera $50 \times 10^9/l$ después del nadir teórico, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con filgrastim. Sin embargo, durante la movilización de PBPCs, la administración de filgrastim debe interrumpir o disminuirse la dosis si el recuento de leucocitos aumenta por encima de $70 \times 10^9/l$. **Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia.** Se deberá tener especial precaución en los pacientes tratados con quimioterapia en altas dosis, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las dosis de quimioterapia puede conducir a una mayor toxicidad cardíaca, pulmonar, neurológica o dermatológica (consulte la ficha técnica de los distintos agentes quimioterápicos utilizados). El tratamiento con filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Los pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia (p.ej., dosis completas según el protocolo prescrito), muestran un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por eso, se recomienda vigilar periódicamente el recuento plaquetario y el valor del hematocrito. Deberán tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren agentes quimioterápicos, tanto solos como combinados, con capacidad conocida de producir trombocitopenia grave. Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por filgrastim reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mioeloblavada o mielosupresora. **Otras precauciones especiales.** Aún no se conoce el efecto de filgrastim en los pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides. Filgrastim actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos, aumentando el recuento de estas células. Por eso, la respuesta podría disminuir en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos tratados con radioterapia o quimioterapia intensiva, o aquellos con infiltración tumoral de médula ósea). No se ha determinado el efecto de filgrastim en la enfermedad de injerto contra huésped. El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento se ha relacionado con resultados positivos transitorios en imágenes óseas. Esto debería tenerse en cuenta cuando se interpreten resultados de imágenes óseas. **Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de células progenitoras de sangre periférica.** **Movilización.** No hay datos comparativos randomizados prospectivamente de los dos métodos de movilización recomendados (filgrastim en monoterapia, o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. El grado de variación entre cada paciente así como entre las pruebas de laboratorio de las células CD34+ indica que es difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios. Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización se debería considerar en relación con todos los objetivos del tratamiento para cada paciente en particular. **Exposición previa a agentes citotóxicos.** Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa muy intensa, pueden no manifestar una movilización suficiente de PBPC para alcanzar el rendimiento mínimo recomendado ($2,0 \times 10^6$ /cél. CD34+ /kg) o una aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado. Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio progenitor hematopoyético, y ello puede afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalan, carmustina (BCNU) y carboplatino cuando se administran, durante períodos prolongados, previos al intento de movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento del mismo. Sin embargo, la administración de melfalan, carboplatino o BCNU junto con filgrastim ha mostrado ser efectiva en la movilización de las células progenitoras. Cuando se requiera efectuar trasplante de células progenitoras de sangre periférica, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia, se prestará especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras. **Valoración del rendimiento de células progenitoras.** Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con filgrastim. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo del número de células CD34+ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios. Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34+ transfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua. La recomendación de un rendimiento mínimo de $2,0 \times 10^6$ cél. CD34+/kg se basa en las experiencias publicadas resultantes de una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta. **Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de células progenitoras de sangre periférica.** La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo a los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio estándar para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las infecciones. La seguridad y eficacia de filgrastim en donantes < de 16 años o > de 60 años no está establecida. Después de la administración de filgrastim y procesos de leucaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas < $100 \times 10^9/l$) en el 35% de los sujetos estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas < $50 \times 10^9/l$ que se atribuyeron al procedimiento de leucaféresis. En caso de ser necesaria más de una leucaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que previo a la aféresis tengan plaquetas < $100 \times 10^9/l$; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están por debajo de $75 \times 10^9/l$. No deben realizarse leucaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o que se sepa que tengan defectos en la homeostasis. Debe suspenderse la administración de filgrastim o reducirse la dosis si el recuento de leucocitos supera los $70 \times 10^9/l$. Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de PBPC deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales. Se han observado modificaciones citogénicas transitorias en donantes sanos tratados con G-CSF. El significado de estos cambios en términos del desarrollo de malignidad hematológica, es desconocido. La seguridad a largo plazo de los donantes continúa en evaluación. No se puede descartar el riesgo de estimulación de algún clon mielode maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células progenitoras hematopoyéticas durante al menos 10 años para garantizar la seguridad a largo plazo. Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y muy raras veces casos de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes después de la administración de G-CSF. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Por lo tanto, debe realizarse una monitorización clínica del tamaño del bazo (por ej.: examen clínico, ultrasonidos). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen en el extremo del hombro. **Precauciones especiales para los receptores de PBPC movilizadas con filgrastim.** Los datos disponibles indican que, las interacciones inmunológicas entre el injerto alogénico y el receptor pueden estar asociadas a un incremento del riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda o crónica en comparación con el trasplante de médula ósea. **Precauciones especiales en los pacientes con NCG. Hemograma.** El recuento de plaquetas se debe controlar cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. En los pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con un recuento de plaquetas persistentemente < $100.000/mm^3$ debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con filgrastim de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis. Existen también otros cambios del hemograma como anemia y aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente el recuento celular. **Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico.** Conviene establecer cuidadosamente el diagnóstico de neutropenia crónica grave y diferenciarlo de otros procesos hematológicos como anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, así como un estudio de la morfología de la médula ósea y del cariotipo. Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en pacientes incluidos en ensayos clínicos con NCG tratados con filgrastim. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de filgrastim es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anomalías, incluyendo monosomía 7, en la re-evaluación habitual. Si los pacientes con NCG desarrollan una citogenética anormal, se debe sopesar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento con filgrastim; se debe interrumpir la administración de filgrastim si se desarrolla síndrome mielodisplásico o leucemia. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone hacia anomalías citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses). **Otras precauciones especiales.** Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones víricas. El aumento de tamaño del bazo es una consecuencia directa del tratamiento con filgrastim. En los ensayos, el treinta y uno por ciento (31%) de los pacientes presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento del volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con filgrastim y tendió a estabilizarse. La progresión del aumento del tamaño del bazo, disminuyó o quedó frenado al reducir la dosis y, sólo un 3% de los pacientes requirieron esplenectomía. Se evaluará de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal. La hematuria/proteinuria ocurre en un pequeño número

de pacientes. Es necesario efectuar con regularidad un análisis de orina para controlar esta complicación. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de filgrastim ni en recién nacidos ni en pacientes con neutropenia autoinmune. **Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH. Hemograma.** El RAN debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de filgrastim con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2-3 primeros días de la administración de filgrastim. Después, se recomienda que el RAN se mida al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 µg)/día de filgrastim pueden producirse grandes fluctuaciones del RAN a lo largo del tiempo. Con objeto de determinar el nadir del RAN del paciente, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el RAN inmediatamente antes de la administración de la dosis prevista de filgrastim. **Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores.** El tratamiento con filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como consecuencia de la posibilidad de recibir dosis más altas o un mayor número de estos medicamentos con el tratamiento con filgrastim, el paciente puede presentar un mayor riesgo de que se desarrolle trombocitopenia o anemia. Se recomienda vigilar el recuento sanguíneo de forma regular (ver más arriba). **Infecciones y neoplasias que causan mielosupresión.** La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas por infiltración de la médula ósea por tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a tumores como los linfomas. En los pacientes con tumores o infecciones que han infiltrado la médula ósea, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de filgrastim para el tratamiento de la neutropenia. No se ha establecido adecuadamente el efecto de filgrastim sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea. **Precauciones especiales en pacientes con anemia de células falciformes.** Se han notificado casos de crisis de anemia de células falciformes, en algunas ocasiones mortales, en pacientes con anemia de células falciformes a los que se les había administrado filgrastim. El médico deberá tener precaución y evaluar minuciosamente los potenciales beneficios y riesgos, al considerar la administración de filgrastim en pacientes con anemia de células falciformes. **Excipientes.** Ratiograstim® contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben utilizar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se ha establecido completamente la seguridad y eficacia de filgrastim administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica/mielosupresora. No se recomienda el empleo de filgrastim desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia, debido a la sensibilidad de las células mieloides, en fase de replicación rápida, a la quimioterapia citotóxica/mielosupresora. Las evidencias preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con filgrastim y 5-fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia. Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético o citocinas. Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de filgrastim. Aunque no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que esta interacción pueda ser nociva. **4.6 Embarazo y lactancia.** No existen datos suficientes sobre la utilización de filgrastim en mujeres embarazadas. En la bibliografía hay publicaciones que demuestran el paso transplacentario de filgrastim en la mujer embarazada. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Filgrastim no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Se desconoce si filgrastim se excreta en leche materna. No se ha estudiado en animales la excreción de filgrastim en leche materna. La decisión de seguir o no seguir con la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con filgrastim, deberá realizarse valorando el beneficio de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento con filgrastim para la madre. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de filgrastim sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es baja o moderada. Si el paciente experimenta cansancio, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** En los estudios clínicos, 541 pacientes con cáncer y 188 voluntarios sanos fueron expuestos a Ratiograstim®. En estos estudios clínicos, el perfil de seguridad de Ratiograstim® observado fue conforme con los observados en estos estudios con el producto de referencia. En base a publicaciones se observa durante el tratamiento con filgrastim las siguientes reacciones adversas y sus frecuencias. La clasificación de las reacciones adversas se basa en la siguiente frecuencia: Muy frecuentes: ≥1/10. Frecuentes: ≥1/100, <1/10. Poco frecuentes: ≥1/1.000, <1/100. Raras: ≥1/10.000, <1/1.000. Muy raras: <1/10.000. Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Pacientes con cáncer.** En los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes atribuibles a filgrastim administrado a las dosis recomendadas, consistieron en dolor musculoesquelético de leve a moderado en un 10% de los pacientes y grave en un 3%. En general, el dolor musculoesquelético responde a los analgésicos habituales. Otras reacciones adversas menos frecuentes comprenden anomalías urinarias, especialmente, disuria leve o moderada. En ensayos clínicos randomizados controlados con placebo, filgrastim no incrementó la incidencia de reacciones adversas asociadas a quimioterapia citotóxica. En pacientes tratados con filgrastim/quimioterapia y placebo/quimioterapia, se observó la misma frecuencia de reacciones adversas con la misma frecuencia incluyendo náuseas y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia, mucositis, cefalea, tos, exantema, dolor de pecho, debilidad generalizada, dolor de garganta, estreñimiento y dolor inespecífico. La administración de filgrastim a las dosis recomendadas produjo un aumento reversible, dependiente de la dosis y, en general, leve a moderado de lactodeshidrogenasa (LDH), fosfatasa alcalina, ácido úrico sérico y gamma-glutamyltransferasa (GGT) en aproximadamente el 50%, 35%, 25% y 10% de los pacientes, respectivamente. Se han descrito ocasionalmente descensos transitorios de la presión arterial, que no requieren tratamiento clínico. De forma esporádica también se han observado problemas vasculares del tipo de enfermedad veno-oclusiva y alteraciones del volumen de los líquidos corporales en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia seguidos de auto-trasplante de médula ósea. No se ha podido establecer una relación causal con filgrastim. Se han observado casos muy raros de vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. Se desconoce el mecanismo de vasculitis en pacientes tratados con filgrastim. Ocasionalmente se ha informado de la aparición del síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). Sin embargo, no se ha establecido una relación causal con filgrastim, ya que un porcentaje importante de estos pacientes padecían leucemia, condición que se conoce que se asocia al síndrome de Sweet. En algunos casos individuales se ha observado exacerbación de la artritis reumatoide. Se han notificado raramente efectos adversos pulmonares incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar y casos de infiltración pulmonar resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio en el adulto (SDRA), que pueden llegar a ser mortales (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**). Reacciones alérgicas: se ha notificado reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis, exantema, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que aparecieron al inicio o durante el tratamiento, en pacientes que recibían filgrastim. En conjunto, estas reacciones son más frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras reexposición al fármaco, lo que sugiere la existencia de una relación causal. Debe suspenderse definitivamente el tratamiento con filgrastim, en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave. Se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con anemia de células falciformes (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**), (ver tabla 2). **En la movilización de células**

Tabla 2: Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Muy frecuentes	Fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada, ácido úrico elevado
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos vasculares</i>	Raras	Trastornos vasculares
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes	Tos, dolor faríngeo
	Muy raras	Infiltración pulmonar
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Muy frecuentes	Náuseas/Vómitos
	Frecuentes	Estreñimiento, anorexia, diarrea, mucositis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Muy frecuentes	GGT elevada
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Alopecia, sarpullido
	Muy raras	Síndrome de Sweet, vasculitis cutánea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor torácico, dolor musculoesquelético
	Muy raras	Exacerbación de la artritis reumatoide
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Muy raras	Anomalías urinarias
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Fatiga, debilidad generalizada
	Poco frecuentes	Dolor inespecífico
	Muy raras	Reacción alérgica

Tabla 3: Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuentes	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuentes	Trastornos esplénicos
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuentes	Fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada
	Poco frecuentes	SGOT incrementada, hiperuricemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Muy frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Poco frecuentes	Exacerbación de la artritis reumatoide
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Poco frecuentes	Reacción alérgica grave

progenitoras de sangre periférica en donantes sanos. La reacción adversa comunicada más frecuentemente fue dolor musculoesquelético transitorio, de leve a moderado. Se ha observado leucocitosis (leucocitos >50 x 10⁹/l) en el 41% de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas < 100 x 10⁹/l) después de la administración de filgrastim y los procesos de leucaféresis en el 35% de los donantes. Se han comunicado aumentos leves, transitorios de la fosfatasa alcalina, LDH, SGOT (transaminasa glutámico oxalacética sérica) y el ácido úrico en donantes sanos tratados con filgrastim, sin secuelas clínicas. Muy raramente se ha observado exacerbación de la artritis reumatoide. Se ha comunicado dolor de cabeza, atribuido a filgrastim, en los ensayos de PBPC con donantes sanos. Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y muy raras veces casos de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes, tras la administración de G-CSFs (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**) (ver tabla 3). **En pacientes con NCG.** Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento de filgrastim en los pacientes con NCG ocurren con muy poca frecuencia y tienden a reducirse con el tiempo. Las reacciones adversas más frecuentes atribuibles a filgrastim son el dolor óseo y el dolor musculoesquelético generalizado. Otras reacciones adversas observadas comprenden el aumento

de tamaño del bazo, que puede ser progresivo en una minoría de casos y trombocitopenia. Generalmente en menos del 10% de los pacientes, se ha observado cefalea y diarrea al comienzo de la terapia con filgrastim. También se ha observado anemia y epistaxis. Asimismo, se han observado aumentos transitorios de tipo asintomático de los niveles séricos del ácido úrico, lactodeshidrogenasa y fosfatasa alcalina. También, se han observado de forma transitoria descensos moderados de glucosa en sangre en situaciones de no ayuno. Otras reacciones adversas, posiblemente relacionadas con el tratamiento con filgrastim observadas en menos del 2% de los pacientes con NCG, consisten en reacción en el lugar de inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgias, alopecia, osteoporosis y erupción. Se ha observado una vasculitis cutánea tras el empleo prolongado de filgrastim en el 2% de los pacientes con NCG. Se han descrito muy pocos casos de proteinuria/hematuria (ver tabla 4). **En pacientes con VIH.** En los ensayos clínicos, las únicas reacciones adversas que se consideraron relacionadas con la administración de filgrastim de un modo consistente fueron dolor musculoesquelético, dolor óseo predominantemente de leve a moderado, y mialgias. La incidencia de dichas reacciones era similar a la descrita en los pacientes con cáncer. El aumento del tamaño del bazo se estimó relacionado con el tratamiento con filgrastim en menos del 3% de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderado durante la exploración física y el desenlace clínico fue benigno; a ningún paciente se le diagnosticó hipersplenismo y ninguno tuvo que someterse a una esplenectomía. Como el aumento del tamaño del bazo es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA lo presentan en mayor o menor grado, no está clara su relación con el tratamiento con filgrastim (ver tabla 5). **4.9 Sobredosis.** No se han notificado casos de sobredosis. La interrupción del tratamiento con filgrastim se acompaña, habitualmente, de una disminución del 50% de los neutrófilos circulantes al cabo de 1-2 días y de una normalización al cabo de 1-7 días. **5. Datos farmacéuticos. 5.1 Incompatibilidades.** Ratiograstim® no debe diluirse con una solución de cloruro sódico. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Filgrastim diluido, puede adsorberse al vidrio y materiales plásticos, excepto cuando está diluido como se menciona en la sección **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. 5.2 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Tras la dilución: la estabilidad química y física de la solución diluida para perfusión ha sido demostrada durante 24 horas almacenada entre 2 y 8 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento de la solución diluida son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían sobrepasar las 24 horas entre 2 y 8 °C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas. **5.3 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ratiograstim® se puede diluir, si es necesario, en una solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (al 5%). No se recomienda en ningún caso diluir a concentraciones finales inferiores a 0,2 MU (2 µg) por ml. La solución debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Solamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas. Si filgrastim se diluye a concentraciones inferiores a 1,5 MU (15 µg) por ml, debe añadirse albúmina sérica humana (ASH) a una concentración final de 2 mg/ml. Ejemplo: si el volumen de inyección final es de 20 ml y la dosis total de filgrastim inferior a 30 MU (300 µg), deben administrarse 0,2 ml de una solución de albúmina humana 200 mg/ml (al 20%). Cuando se diluye Ratiograstim® en una solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (al 5%), es compatible con el vidrio y diversos plásticos como PVC, poliolefina (copolímero de polipropileno y polietileno) y polipropileno. Ratiograstim® no contiene conservantes. En vista de un posible riesgo de contaminación microbiana, las jeringas precargadas de Ratiograstim® son para un solo uso. La exposición accidental a temperaturas de congelación no afecta negativamente a la estabilidad de Ratiograstim®. La eliminación del medicamento no utilizado o de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales. **6. Nombre o razón social y domicilio o sede social del titular de la autorización:** ratiopharm España, S.A. Avda. de Burgos 16-D. 28036 Madrid. **7. Condiciones de prescripción y dispensación:** Con receta médica. **8. Precios*:** Ratiograstim® 30 MU/0,5 ml solución para inyección o perfusión, 5 jeringas con 0,5 ml, PVL: 199,46 €, PVP/IVA: 255,18 €. Ratiograstim® 48 MU/0,8 ml solución para inyección o perfusión, 5 jeringas con 0,8 ml PVL: 334,05 €, PVP/IVA: 395,16 €. * Precios válidos a Diciembre de 2008. R30/80C1P

Tabla 4: Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuentes	Anemia, Esplenomegalia
	Frecuentes	Trombocitopenia
	Poco frecuentes	Alteraciones esplénicas
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Muy frecuentes	Descenso de la glucosa, fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada, hiperuricemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Muy frecuentes	Epistaxis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	Diarrea
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Frecuentes	Hepatomegalia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Alopecia, vasculitis cutánea, dolor en el lugar de la inyección, sarpullido
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Osteoporosis
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Poco frecuentes	Hematuria, proteinuria

Tabla 5: Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Frecuentes	Trastornos esplénicos
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético



Ciencia



Vida

Filgrastim goes Biosimilar.

▲ Ratiograstim®

Como doctor, entiende la necesidad de disponer de distintas opciones terapéuticas. Esto se aplica ahora al tratamiento de soporte. Presentamos Ratiograstim® by ratiopharm direct. Un nuevo biosimilar comparable en eficacia y seguridad a filgrastim. ratiopharm direct ofrece una alta calidad a un precio razonable.

Ratiograstim® – una nueva opción para más opciones.



Nuevo

ratiopharm
▶ direct



SUTENT®:
estándar de tratamiento en 1ª línea
del carcinoma renal metastático¹

**SUTENT® combina eficacia y buena tolerabilidad
con la comodidad de una cápsula al día:¹⁻⁴**

- SUTENT® duplica la mediana de supervivencia libre de progresión frente a IFN- α (**11 frente a 5 meses**; HR=0,42; IC al 95% 0,32-0,54; $p<0,001$).^{1,4}
- Las tasas de respuesta objetiva por criterio de revisión independiente fueron de 39% con SUTENT® frente al 8% con IFN- α y las tasas de respuesta objetiva evaluadas por el investigador fueron del 47% frente al 12%, respectivamente.^{1,2}
- SUTENT® proporcionó una supervivencia global de más de 2 años.²



Trabajando juntos
por un mundo más sano™



SUTENT® cápsulas
malato de sunitinib

