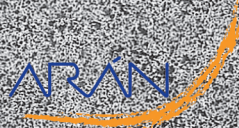
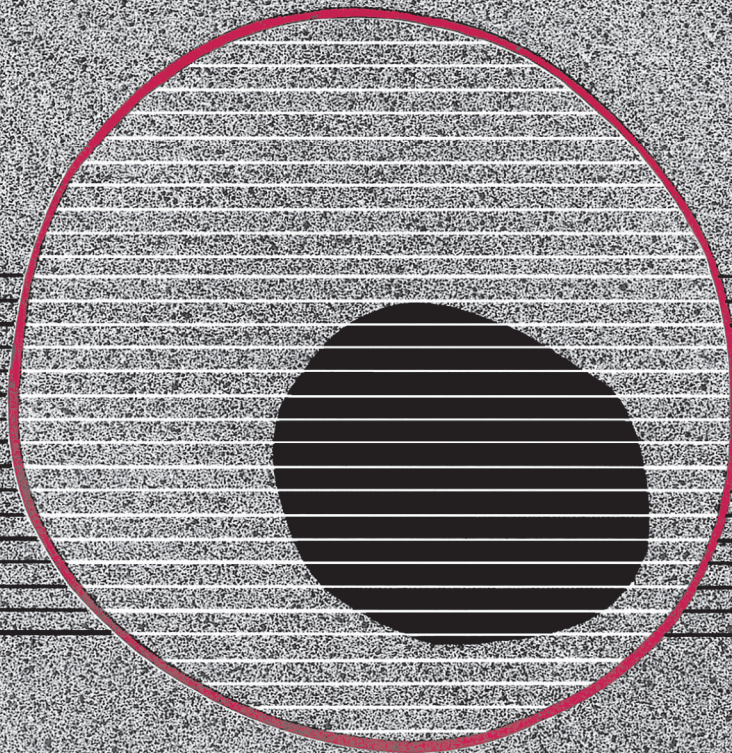


revisiones en

CANCER

TUMORES GERMINALES

VOL. 17, NUM. 5, 2003



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 17

NÚM. 5

Los tumores de células germinales del ovario. Avances anatomoclínicos en los últimos tres lustros F. Nogales, J. Merino, M. L. Musto, L. Botticelli	175
Marcadores tumorales en los tumores germinales de testículo J. R. Germà Lluch, X. García Del Muro, J. M. Piulats	184
Tratamiento quirúrgico de los tumores de testículo de células germinales G. Cruceyra Betriu, V. Martínez Silva, V. González Romojaro, O. Leiva Galvis	191
Manejo de los tumores germinales testiculares en estadio precoz J. Sastre, B. Loboff, M. R. Alfonso, E. Díaz-Rubio	199
Quimioterapia en pacientes con tumores de células germinales S. Bezares, P. Lianes, J. L. Villar, T. Cardona, A. Badía	205
Tratamiento del cáncer de testículo recurrente I. Durán, L. Robles, L. Paz-Ares, H. Cortés-Funes	219

Los tumores de células germinales del ovario. Avances anatomoclínicos en los últimos tres lustros

F. NOGALES, J. MERINO¹, M. L. MUSTO², L. BOTTICELLI³

Catedrático y Jefe de Departamento de Anatomía Patológica. ¹Médico Residente de Anatomía Patológica. ²Médico Becario de Anatomía Patológica. Universidad de Montevideo. Uruguay. ³Anatomopatólogo. Ospedale Ramazzini di Carpi. Módena. Italia

RESUMEN

Analizamos las aportaciones realizadas en los últimos 15 años en el campo de los tumores de células germinales del ovario. Los avances más notables se refieren al campo terapéutico si bien existen mejoras importantes en el conocimiento de la histogénesis y citogenética de los tumores. La anatomía patológica aun provee importantes respuestas diagnósticas y continúa siendo, a pesar de la casi universal buena respuesta a los regímenes quimioterápicos, el patrón oro diagnóstico. Se han descrito nuevas entidades y reevaluado otras, especialmente en los tumores de tipo disgerminomatoso y vitelinos. Igualmente los teratomas inmaduros han sido objeto de una simplificación diagnóstica en su gradación con importantes consecuencias terapéuticas. La alfafetoproteína ha dejado de ser un marcador exclusivo de los tumores vitelinos pudiendo ser encontrada, si bien en menor cantidad, en otras entidades neoplásicas ováricas tanto de origen germinal como epitelial común o de cordones sexuales-estroma. El uso de la ecografía ha supuesto un diagnóstico temprano de los tumores, especialmente del teratoma quístico maduro, con un consiguiente descenso de las complicaciones de estas neoplasias incluyendo la degeneración maligna secundaria.

PALABRAS CLAVE: Tumor de célula germinal. Ovario. Histogénesis. Patología. Identificación del tumor.

INTRODUCCIÓN

Han transcurrido ya 14 años desde la anterior edición en esta revista de un número monográfico sobre tumores germinales (1). Estos casi tres lustros transcurridos, que han contemplado tantos avances en Oncología, nos permiten la posibilidad de poder volver a visitar este fascinante campo y tener la oportunidad de comunicar los nuevos datos ocurridos durante este tiempo.

La publicación inicial de la monografía coincidió con los éxitos quimioterápicos en el tratamiento de los tumo-

ABSTRACT

Germ cell tumours of the ovary are revisited after 15 years. Substantial advances have occurred in the field of modern chemotherapy. However, there have been an interesting host of new concepts in the fields of histogenesis and cytogenetics. Despite the overwhelmingly good response to chemotherapy, a sound histopathology remains the diagnostic gold standard. New histopathological entities have been described and especially, both yolk sac tumours and dysgerminoma have been reconsidered in its multiple morphological patterns. Also, immature teratoma have been subjected to a simplified histologic gradation serving as a base for a more accurate chemotherapeutic indications. In the field of markers, AFP has been found not to be exclusive to the yolk sac tumour group, since lesser elevations of this marker can be found in many epithelial and sex cord tumours. The consistent usage of ultrasonography has permitted an early diagnosis of benign ovarian tumours such as cystic mature teratoma. Consequently, there have been an important decrease in the rate of abdominal complications, including secondary malignant change.

KEY WORDS: Germ cell tumour. Ovary. Histogenesis. Pathology. Tumour identification.

res germinales que se produjeron en la década de los 80. Como curiosa *paradoja*, podemos decir que ese paradigmático triunfo terapéutico condujo a una notable pérdida de interés anatomopatológico y clínico acerca estas neoplasias, condicionándose subsiguientemente una disminución en el número de las aportaciones científicas en torno a estos tumores. En esta nueva situación de excelentes respuestas al tratamiento, el diagnóstico histopatológico aparentemente perdió parte del gran valor predictivo que contuvo en la época prequimioterápica. Otro dato que contribuyó a disminuir el interés en el campo de los tumo-

res de células germinales ha sido la ausencia de hallazgos “dramáticos” mediante la aplicación de técnicas de biología molecular tal y como ha ocurrido en los tumores neurales, de mama, linfomas, etc. Solamente, quizás en el terreno de la citogenética se han producido algunas respuestas en lo referente al origen de los tumores germinales, especialmente en lo referente al peculiar fenómeno de la partenogénesis (2,3).

A pesar de esta supuesta pérdida de atractivo clínico-patológico y científico, quedan aún temas candentes en tumores germinales todavía sin responder; algunos de estos interrogantes pueden ser:

1. ¿Cómo se explica la falta de respuesta quimioterápica de hasta un 10% de los tumores germinales? ¿Hay factores moleculares que puedan justificarla?

2. Si los tumores germinales son característicamente una caricatura de la embriogénesis: ¿qué papel tienen en la misma los genes supresores y los homeóticos organizadores?

3. Si bien en el testículo conocemos las lesiones precursoras germinales (neoplasia germinal intratubular), ¿cuáles serían estas a nivel ovárico?

4. ¿Cómo podemos explotar de modo terapéutico y extrapolar a otros tipos de tumores la capacidad de maduración espontánea y autorregulación de estos tumores?

5. Finalmente, aún quedan candentes temas de interés tales como la descripción y reclasificación de nuevas entidades y como consecuencia, nuevos problemas en la nomenclatura.

Los recientes progresos en tumores germinales ováricos quedan resumidos en dos recientes publicaciones (4,5). Destacaríamos por su gran difusión en todo el mundo, tanto entre clínicos (ginecólogos y oncólogos) como entre patólogos, el capítulo pertinente de la nueva serie de los Libros Azules de la Organización Mundial de la Salud (4).

Pasaremos seguidamente a detallar algunos de los avances ocurridos en estas neoplasias:

HISTOGÉNESIS

Los tumores de células germinales del ovario forman un amplio abanico de entidades tumorales que reflejan la pluripotencialidad de las células madre (germinales) presentes en el ovario. La hipótesis histogénica aceptada hasta el final de la década de los 80 (Fig. 1) ha sido radicalmente modificada en base a nuevos conocimientos introduciéndose los siguientes conceptos:

1. La histogénesis de los distintos tumores germinales no es unívoca, ya que para tumores morfológicamente similares puede ser diferente en función de la edad de presentación y de la topografía del tumor. Así pues, las neoplasias testiculares, ováricas y extragonadales posiblemente se originan a distintos niveles en la maduración de la célula germinal o incluso a expensas de células madre no germinales presentes en tejidos ya diferenciados de tipo somático (regresión embriológica).

2. Los germinomas (disgerminoma-seminoma) (6), son capaces de experimentar fenómenos ulteriores de diferenciación y podrían ser de hecho, un estadio mor-

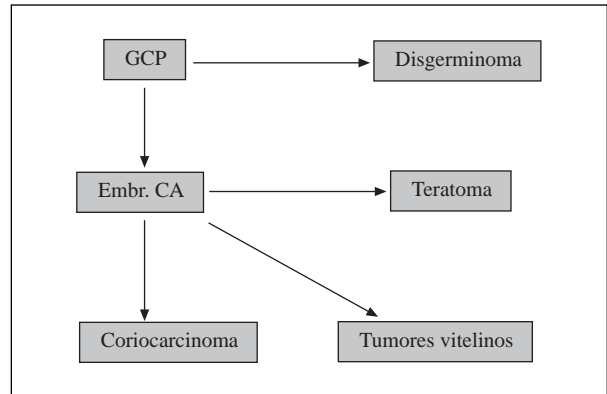


Fig. 1. Esquema histogénético clásico, basado en la concepción de Dixon, Moore y Pierce. Nótese que el disgerminoma se considera como una diferenciación terminal de la célula germinal primitiva.

fológico precursor en el desarrollo de otros tumores germinales de tipo teratoide (7,8). Esto explicaría la alta frecuencia de tumores mixtos de células germinales casi invariablemente con un componente germinomatoso.

3. Los tumores germinales primitivos muestran un solapamiento difuso de características histológicas, a veces tan íntimamente mezcladas que dificultan la delimitación de entidades histopatológicas dentro de un esquema histogénético (5).

Los nuevos conceptos de histogénesis dinámica han sido agrupados en un modelo tridimensional tetraédrico propuesto por Srigley (9) (Fig 2) que interrelaciona los diferentes tipos histológicos de tumores de células germinales, ahora comprendidos como entidades dinámicas desde un punto de vista madurativo. En este modelo se determinan las distintas tendencias diferenciativas de los tipos de tumor germinal, en función especialmente de la expresión de los distintos marcadores proteicos de diferenciación: (citoqueratinas-diferenciación epitelial, AFP-diferenciación hacia endodermo primitivo, hCG- diferenciación hacia trofoblasto).

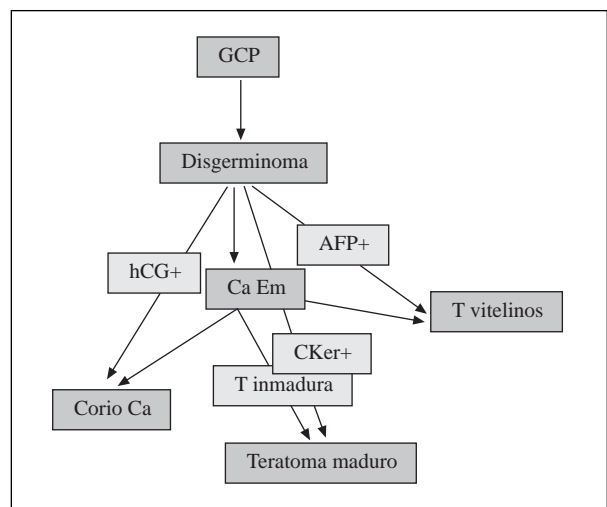


Fig. 2. Histogénesis dinámica o modelo tetraedrico (9). Diferenciación dinámica e intercambiable entre los distintos tipos tumorales.

El grado de potencial maligno guarda una relación inversamente proporcional al grado de desarrollo embriológico (7), así pues, las estructuras pobremente diferenciadas, primitivas o transicionales, tales como trofoblasto, saco vitelino o tejido somático embrionario, son casi invariablemente malignos. Finalmente, incluso es posible que tumores teratoides completamente maduros diferenciadores de estructuras viscerales (piel, estómago, tiroides, etc.) puedan desarrollar neoplasias secundarias benignas o malignas tal y como ocurre en ciertos teratomas maduros (por ejemplo: carcinomas epidermoides, carcinoides o adenomas tiroideos originados sobre "dermoides") (10).

CITOGÉNÉTICA Y ASPECTOS DE GENÉTICA MOLECULAR

La partenogénesis, al menos en los teratomas quísticos benignos, es un hecho claramente probado mediante estudios ya clásicos y apoyado por un paralelismo evidente con sistemas experimentales en ratones endogámicos con alta susceptibilidad al desarrollo de teratomas (ratones LT/Sv desarrollados por Stevens) (2,11). Se ha propuesto un origen de los distintos tumores de células germinales a diferentes niveles de la reducción meiótica. Así, se sugiere que los tumores primitivos tipo disgerminoma se originen sobre células germinales premeióticas, mientras que los teratomas maduros lo hagan sobre células meióticas y los teratomas inmaduros sobre postmeióticas (12).

Mediante la citogenética no ha sido posible encontrar un marcador cromosómico relativamente constante como i(12p) tan característico de los tumores germinales del testículo. Este marcador se encuentra en algunos disgerminomas. En esta zona de cromosoma se encuentra un oncogén tan importante como es c-k-ras. Se han encontrado con cierta frecuencia trisomía 12, deleciones de 1p y translocaciones (7,9). El cromosoma 12 es el lugar donde se halla el importante gen c-kit (13). Dicho gen es de capital importancia en la migración y desarrollo de células germinales primitivas e interviene en la formación del acrosoma. Este oncogén se halla mutado en tumores testiculares primitivos y en pacientes femeninos ha sido comunicado ocasionalmente en disgerminomas y tumores vitelinos asociados sobre disgerminoma (¿posiblemente originados en intersexos con genotipo XY?) (14,15).

EPIDEMIOLOGÍA

Si bien en distintos países occidentales y en nuestro país, los datos extraídos de los Registros de Tumores han mostrado una reciente tendencia a la elevación de las tasas de incidencia de los tumores testiculares (16), este hecho sin embargo, no se produce en los tumores germinales ováricos, sino todo lo contrario. La disminución en las tasas de tumores germinales del ovario se relaciona seguramente con la mínima natalidad y el consecuente envejecimiento poblacional español.

DISGERMINOMA

Como se mencionó en la introducción, el disgerminoma muestra similitudes morfológicas al seminoma testicular y al germinoma extragonadal sin tener que compartir necesariamente un mismo origen histogenético. Al igual que en el testículo, en el ovario se ha demostrado la presencia tanto de diferenciación focal a células sincitiotrofoblásticas capaces de secretar hCG, como secreción de AFP, indicando la capacidad de diferenciarse hacia otros tipos tumorales germinales (teratomas, coriocarcinoma y tumores vitelinos). La presencia de antígenos de diferenciación somática tales como los de grupo sanguíneo, las citoqueratinas o la proteína ácida glial fibrilar refuerza esta posibilidad (8).

En los pacientes portadores de disgerminoma, las alteraciones somatosexuales tienen lugar en 5-12% de los casos. En la mayoría de estos, el disgerminoma se origina sobre un gonadoblastoma, una peculiar lesión situada en la frontera entre las malformaciones y tumores y asociada, casi invariablemente, a intersexos con un cariotipo conteniendo genotipo XY. En estos casos, técnicamente corresponde considerarlos más como seminomas de tipo testicular que como verdaderos disgerminomas ováricos asociados a genotipo XX. Posiblemente esta es la razón de encontrar, en este tipo de pacientes, tumores de células germinales de fenotipo testicular (germinomas, carcinoma embrionario, etc.).

En el 3% de los casos de disgerminoma con diferenciación focal sincitiotrofoblástica puede acompañarse por una sintomatología de pseudopubertad precoz isosexual o bien pseudogestación en jóvenes sexualmente maduras (17). Se han descrito, infrecuentemente, agrupamientos familiares (18), y de forma ocasional asociación con síndromes de riesgo de desarrollo tumoral tales como ataxia-telangiectasia (19) y Li-Fraumeni (20). Algunos síndromes paraneoplásicos tales como hipercalcemia, hipoglucemia y enfermedades autoinmunes ceden tras la exéresis del tumor (21).

Inmunohistoquímicamente muestran positividad para la fosfatasa alcalina de tipo placentario (PLAP) de distribución membranosa. Otros antígenos marcadores tales como la ferritina son muy inespecíficos siendo su positividad inconsistente. El CD117 (c-kit) puede ser positivo, así como en los seminomas, reforzando su similitud con estos (22). La positividad focal de AFP o bien de citoqueratinas o incluso proteína ácida glial fibrilar (GFAP), no invalida el diagnóstico de disgerminoma.

No hay un panel de marcadores bioquímicos homogéneo, aunque la HCG muestra niveles elevados en sólo 2-3% de los casos, estos pueden ser lo suficientemente elevados como para simular una enfermedad trofoblástica (17). La AFP suele ser negativa o ligeramente elevada (hasta 10 ng/ml) (23).

A pesar de su excelente supervivencia por su respuesta tanto radio como quimioterápica, nunca hay que olvidar que el disgerminoma es un tumor muy maligno y por tanto debe insistirse en la necesidad de un adecuado estadiaje quirúrgico debido a que la recidiva de un tumor inadecuadamente valorado y consecuentemente

mal tratado, puede tener una respuesta adversa a la quimioterapia.

La valoración histopatológica debe ser realizada no en base a la descripción de los subtipos histológicos –que carecen de valor pronóstico, incluido en el disgerminoma anaplásico– sino en función de los posibles diagnósticos diferenciales, pues la indicación del tratamiento depende, al igual que ocurre en el testículo, de delimitar si se trata de un verdadero disgerminoma o bien de un tumor germinal con diferenciación (teratoma, carcinoma embrionario). También se han de tener en cuenta otras posibilidades diagnósticas tales como linfomas, tumor de células de la granulosa, de células pequeñas con hipercalcemia cuyo pronóstico y tratamiento son radicalmente distintos.

TUMORES VITELINOS (TUMORES ENDODÉRMICOS PRIMITIVOS)

Desde su descripción por Teilum en los años 50 estas neoplasias han evolucionado desde un simple concepto embriológico-morfológico (tumor del seno endodérmico) (24) hasta una pléyade de subtipos histológicos que varían en un continuo que comprende aquellos que recuerdan a las estructuras de la placenta murina (senos endodérmicos, membranas basales de Reichert) (25) hasta diferenciaciones de tejidos somáticos derivados del endodermo tales como hígado, intestino y pulmón (26-28). El complejo análisis histopatológico de estas neoplasias hace considerar a los tumores vitelinos como un *grupo morfológicamente muy heterogéneo cuyo único denominador común es la diferenciación de estructuras primitivas o inmaduras derivadas del endodermo*. Recientemente, hemos propuesto (4) reformar la actual terminología denominando tumores endodérmicos primitivos de modo similar a lo propuesto para los tumores primitivos neurales.

El término “tumor del seno endodérmico”, si bien consagrado por el uso en algunos ambientes clínicos, debe ser evitado pues no refleja ningún fenómeno biológico o histogenético sino sólo la accidental similitud morfológica con la placenta coriovitelina de los roedores (¡!) (24,28).

Los tumores vitelinos son altamente malignos y de rápido crecimiento. Sólo en rarísimos tumores vitelinos bien diferenciados (que por razones diversas no han sido sometidos a quimioterapia) se ha detectado un buen pronóstico en ausencia de tratamiento. Los subtipos histológicos de este complejo grupo tienen una interesante equivalencia con las distintas derivaciones del endodermo (Tabla I).

El análisis histológico de estos tumores posee un interés sobre todo histogenético y embriológico más que de un verdadero valor pronóstico. En ellos es muy infrecuente encontrar patrones histológicos puros, existiendo siempre que se realice un extenso muestreo, áreas diagnósticas de los patrones habituales (tipo reticular) que proveen la segura clave sobre su identificación diagnóstica.

El interesante dato de la respuesta histológica a la quimioterapia se refleja en extensas áreas de necrosis y

ulterior cicatrización. Infrecuentemente, puede ocurrir una progresión tumoral con quimioconversión; fenómeno debido a la negativización de los niveles séricos de AFP por destrucción quimioterápica de las zonas epiteliales secretoras de AFP y permanencia de otras áreas epiteliales no secretoras (29). Igualmente, es posible inducir con la radio o quimioterapia, un crecimiento de extensas zonas del mesénquima no destruido por la quimioterapia, el cual a su vez puede sufrir una transformación sarcomatosa de tipo rhabdomyosarcoma (30).

Otro fascinante aspecto de estos tumores radica en su asociación con tumores hematopoyéticos (31), habitualmente leucemias de tipo mielóide. Este curioso hecho, inicialmente descrito en tumores vitelinos extragonadales ocurre igualmente en el tumores del ovario (32). Para explicarlo, es necesario considerar que tanto el saco vitelino como los tumores que lo reproducen poseen la capacidad de producir células hematopoyéticas sobre las que se pueden originar distintos tipos de leucemias.

Una especial consideración clínica merecen los raros tumores vitelinos ováricos de histogénesis no germinal originados sobre carcinomas endometrioides. En nuestra experiencia (33), estos tumores muestran un comportamiento distinto al de los tumores vitelinos germinales. Aparte de las claras diferencias en la edad de presentación (pacientes peri y postmenopáusicos frente a pacientes jóvenes), estos tumores se diagnostican en estadios avanzados y exhiben una pobre respuesta quimioterápica a las combinaciones habitualmente utilizadas en los tumores vitelinos. Son por tanto, tumores de invariable mal pronóstico.

La AFP constituye el patrón oro de los marcadores en este grupo tumoral (34). Su excelente relación clínica, habitualmente con cifras muy elevadas, hace innecesario el uso de otros marcadores alternativos. Es muy importante considerar que la elevación determinada por los tumores vitelinos habitualmente supera cifras de 500-1000 ng/ml. Sin embargo, la elevación de niveles de AFP no es en absoluto exclusiva de los tumores vitelinos (Tabla II), pues pueden ocurrir elevaciones ligeras de la misma en teratomas inmaduros (35) y disgerminomas. En los primeros la secreción de la AFP es debida a elementos intestinales inmaduros o a bien a focos de diferenciación hepatocítica. Igualmente, la AFP puede hallarse elevada en algunos tumores infrecuentes de origen no germinal tales como tumores de cordones sexuales. (variedad retiforme del tumor de Sertoli-Leydig) (36,37). En estos tumores la fuente del marcador es la sorprendente presencia de elementos hepáticos heterotópicos. Finalmente, existen elevaciones de la AFP en los rarísimos carcinomas hepatoides de ovario, neoplasias que contienen tejido hepático metaplásico asociado sobre todo con carcinoma endometriode. En estos casos puede ser interesante diferenciar la isoforma de la AFP de tipo hepático frente a la de tipo vitelino (38,39).

CORIOCARCINOMAS

En estos rarísimos tumores germinales en forma pura, los avances más interesantes residen en su diferen-

TABLA I

TUMORES VITELINOS: EQUIVALENCIAS ESTRUCTURALES DE LOS DISTINTOS PATRONES MORFOLÓGICOS CON EL DESARROLLO EMBRIOLÓGICO DE ESTRUCTURAS ENDODÉRMICAS (4)

<i>Zona diferenciada</i>	<i>Tejido diferenciado</i>	<i>Patrón histológico</i>
Endodermo extraembrionario	Endodermo primitivo y saco vitelino secundario	Reticular Sólido Seno Endodérmico
	Alantoides Saco vitelino parietal de tipo murino	Polivesicular Parietal
Endodermo somático	Intestino y pulmón primitivos (?)	Glandular
	Hígado embrionario	Hepático

TABLA II

NIVELES DE AFP EN DISTINTOS TIPOS DE TUMORES OVÁRICOS

<i>Niveles séricos AFP</i>	<i>Tipo tumoral</i>
>1000 ng/ml	Tumores vitelinos
<500 ng/ml	Teratoma inmaduro Carcinoma embrionario Carcinoma hepatóide
	Disgerminoma Tumor de Sertoli-Leydig Retiforme

ciación con los coriocarcinomas de tipo gestacional (40) ya que en los trabajos más antiguos se acreditaba una mala respuesta quimioterápica en los de tipo teratoide frente una excelente respuesta en los de tipo gestacional. Parece sin embargo, que en casos recientes tratados con modernos regímenes, la respuesta a la quimioterapia es similar. La diferencia entre coriocarcinoma gestacional y teratoide puede hacerse mediante la identificación en el tejido tumoral de secuencias de ADN (41), que son exclusivamente paternas en el coriocarcinoma de tipo gestacional, mientras que en los tumores teratoides lo serán de tipo materno.

CARCINOMA EMBRIONARIO

Existe cada vez un mayor acuerdo entre los autores en que este tipo de tumor es casi totalmente exclusivo del testículo y algunas localizaciones extragonadales. Por tanto, es muy posible que la mayor parte de casos de carcinoma embrionario comunicados en el ovario correspondan a tumores originados en gónadas disgenéticas puras o mosaicos XY. Su histología y evolución es totalmente idéntica a su contrapartida masculina. Inmunoquímica, la positividad citoplasmática a CD30 (42) lo diferencia de algunos disgerminomas con un patrón similar sólido o anaplásico.

Un rasgo histológicamente curioso y ocasionalmente comunicado en estos tumores es la presencia de peque-

ñas caricaturas de embriones presomáticos determinando una forma especial del tumor: el llamado poliembrioma (43,44).

TERATOMA INMADURO

Este tumor, de pronóstico variable, representa la mezcla desorganizada de numerosos tejidos, habitualmente neurales, en distintos estadios de progresión embriológica diferenciativa.

Merecen la pena destacar algunos nuevos aspectos en torno a teratomas inmaduros del ovario.

NUEVOS HALLAZGOS CITOGENÉTICOS EN RELACIÓN CON SU HISTOGÉNESIS

Distintos estudios citogenéticos han demostrado la naturaleza partenogenética a expensas de las células germinales activadas. Se ha demostrado un origen a distintos niveles de la reducción meiótica: es posible que los teratomas inmaduros prepuberales, habitualmente de alto grado, se originen sobre células premeióticas (45,46), mientras que los postpuberales habitualmente de mayor madurez y benignidad corresponden a un origen a nivel postmeiótico. Las formas maduras son habitualmente euploides y sólo las muy inmaduras presentan aneuploidía con triple cromosoma X. Frecuentemente, se han comunicado trisomías (47). El ocasional hallazgo de heteromorfismos se explica a expensas de la fusión de dos células germinales diferentes.

VALORACIÓN Y GRADACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES

Desde que a principios de los años 60 se estableció el estudio histológico como el parámetro más eficaz de comportamiento tumoral, se han sucedido distintos sistemas de gradación que tienen en cuenta la cantidad y atipia de tejidos inmaduros presentes en un tumor. Huelga decir que sin un muestreo extenso del tumor (al menos un bloque por cada centímetro de diámetro del tumor) es totalmente imposible delimitar el grado histo-

lógico debido a las enormes variaciones de tipos tisulares y de diferenciación del tejido presente. Si bien la mayor parte de los tejidos son de tipo neural, es preciso reconocer otros tipos de tejidos embrionarios que puedan hallarse, tales como aquellos de origen endodérmico (posible fuente de AFP), componentes mesenquimatosos inmaduros que puedan ser agresivos *per se*, etc. Actualmente existen dos sistemas de gradación: el primero con tres subcategorías (48) y otro simplificado a dos (49). Estos sistemas, ambos equivalentes, van a determinar el manejo quimioterápico de los tumores (Tabla III) teniendo en cuenta el grado histológico de ambos, tumor primario y metástasis. Insistimos en un muestreo exhaustivo tanto quirúrgico (máximo número de tomas de implantes peritoneales) como anatomopatológico.

NUEVAS FORMAS DE TERATOMA INMADURO, INCLUIDOS LOS MONODÉRMICOS

El estudio histológico de grandes series ha considerado separadamente, por su peculiar comportamiento e histología, a algunos tipos de teratomas inmaduros:

1. *Teratomas endodérmicos inmaduros* (35): este tipo de teratoma reproduce casi exclusivamente estructuras endodérmicas tipo intestino primitivo, pulmón, hígado, etc. Puede poseer un extenso componente neuroendocrino y relacionarse morfológicamente con los infrecuentes carcinoides mucinosos (adenocarcinoides) de tipo apendicular (50). Característicamente poseen capacidad de secretar niveles bajos de AFP (35).

2. Un subtipo interesante de teratoma inmaduro es aquel en el que predominan histológicamente *patrones tumorales neurológicos* (51) tanto centrales como periféricos. Estos tumores habitualmente se corresponden con tumores de alto grado (grado histológico II-III) que pueden reproducir cualquier tipo histológico de tumor del SNC (meduloblastoma, neuroblastoma, glioblastoma, etc.) o periféricos (neuroblastoma) (52-54). Recientemente hemos podido observar casos del llamado tumor neuroectodérmico primitivo de tipo periférico (PNET). Estos tumores presentan el dilema quimioterápico de tratarlos como tumor germinal o bien como tumor de estirpe neural. Habitualmente son tumores de rápida y letal evolución.

3. Otros tipos infrecuentes de tumores de teratomas inmaduros del ovario corresponden a diferenciaciones *monodérmicas* tales como el *tumor de Wilms ovárico*

puro (55), que casi seguramente es de origen germinal y que representa el cambio neoplásico del blastema metanefrico que ocasionalmente se encuentra en teratoma inmaduro del ovario (56).

FENÓMENOS DE INVASIÓN Y MADURACIÓN EN LOS TERATOMAS INMADUROS

Si bien la vía habitual de invasión de los teratomas inmaduros del ovario es la siembra peritoneal (57,58), se han comunicado igualmente metástasis de tipo linfático y hemático (59) que pueden indicar una cirugía y estadiaje más completos incluyendo linfadenectomía.

Los implantes peritoneales son de dos tipos de acuerdo con su grado de maduración: los totalmente maduros se hallan compuestos por pequeños nódulos de neuroglía madura (*gliomatosis peritonei*) carentes de capacidad de crecimiento y que se consideran como benignos a pesar de la preocupante imagen clínica de siembra peritoneal. Es muy posible que se originen por pequeñas roturas capsulares que conducen a la implantación de tejidos inmaduros que ulteriormente maduran a nivel del peritoneo. Un curioso y reciente trabajo (60), utilizando técnicas biomoleculares propone que la *gliomatosis peritonei* no provenga del tumor ovárico sino que represente un fenómeno metaplásico local del peritoneo. Sin embargo, el número de casos estudiado es muy pequeño y además, no explica por qué la gliomatosis siempre se produce en el contexto de un teratoma inmaduro del ovario y nunca espontáneamente.

Finalmente, merece la pena señalar que se han comunicado algunas rarísimas formas de implantación peritoneal constituidas por melanocitos maduros bien diferenciados (*melanosis peritonei*) (61,62).

El pronóstico de las metástasis maduras en el peritoneo es habitualmente excelente, si bien, en paralelismo con los tumores testiculares pueden existir algunos casos de *growing teratoma syndrome* (63) presentes, por ejemplo, en metástasis del hilio hepático.

CAMBIOS VASCULARES EN TERATOMAS

Tras nuestra descripción inicial realizada en 1983 (51), se ha llamado recientemente la atención sobre los extensos cambios vasculares presentes en teratoma inmaduro (64). El tejido neural presente en teratomas es capaz de producir factores angiogénicos suficientes para

TABLA III

MANEJO DE LOS TERATOMAS INMADUROS EN RELACIÓN CON EL GRADO HISTOLÓGICO Y ESTADIO CLÍNICO (4)

<i>Gradación clásica</i> (48)	<i>Gradación simplificada</i> (49)	<i>Estadio</i>	<i>Quimioterapia</i>
Tumor ovárico Gr 1	Bajo grado	Ia	No
Tumor ovárico Grs 2&3	Alto grado	Ia	Necesaria
Implantes Grs 2&3	Alto grado	≥ II	Necesaria
Sólo implantes Gr 0	-	≥ II	No

estimular una gran proliferación vascular. Este fenómeno es idéntico al que ocurre en los tumores cerebrales y periféricos pobremente diferenciados (PNET, glioblastomas, etc.). La extensa angiogénesis presente en el tumor determina grandes hemorragias, e incluso puede estar presente en los implantes gliales peritoneales (65), donde puede acompañarse de una hemorragia intraperitoneal ocasionalmente letal.

TERATOMA MADURO

Estas neoplasias han servido en distintos estudios citogenéticos para demostrar la partenogénesis en tejidos humanos. Su origen es a expensas de ovocitos (66). Al contrario que en el testículo no ha sido posible demostrar ninguna lesión precursora de los teratomas maduros del ovario similar a la que ocurre en los ratones con alta tendencia al desarrollo de teratomas (folículos con cambios análogos a los primeros estadios del desarrollo: mórulas, blastocistos, etc.). Los infrecuentes folículos con ovocitos polinucleares al parecer no tienen relación con la génesis de los teratomas maduros del ovario (67).

El amplio uso de la ecografía en las últimas décadas ha tenido como resultado el desarrollo del diagnóstico temprano de estos tumores, conllevando una menor incidencia actual de bilateralidad y tamaño tumoral así como de complicaciones tales como los fenómenos de torsión (68).

Del mismo modo, se observa hoy en día una menor cantidad y variedad de tejidos y de reacciones granulomatosas a la queratina y sebo, fenómeno que puede estar en relación con el tiempo de evolución intraabdominal. Por la misma razón, cada día es más infrecuente hallar tejidos de larga evolución tales como dientes y hueso. Finalmente, el diagnóstico precoz seguido de cirugía (endoscópica o abierta) ha supuesto una reduc-

ción de fenómenos de malignidad secundaria tipo carcinoma epidermoide en el seno de este tipo de tumores pues estos tienen lugar en neoplasias de una larga evolución posiblemente determinados por la exposición a factores carcinogénicos presentes en el contenido sebáceo del quiste (69).

Otra sorprendente situación es la inexplicable presencia ocasional en estos tumores de tejido prostático (70), evidentemente desconocido en el sexo femenino –salvo excepciones muy especiales (71). Se ha pretendido dar una explicación a este fenómeno especulando acerca de una posible impresión genómica del componente paterno del genotipo XX de las portadoras. Recientemente, hemos comunicado fenómenos de virilización debidos a la estimulación ovárica de tipo periférico por parte de teratomas maduros (72). Como colofón, añadir que prácticamente se han comunicado en los tejidos de los teratomas maduros, cualquier tipo de situaciones patológicas: desde placas seniles tipo Alzheimer en el tejido neural del teratoma, hasta tejidos tales como timo y mama lactante (73,74). Creemos que *un hipotético premio* a la entidad más original comunicada sería, ¿por qué no?, la presencia de úlceras pépticas en la mucosa gástrica teratomatosa (75).

CORRESPONDENCIA:

Francisco Nogales
Departamento de Anatomía Patológica
Facultad de Medicina
Universidad de Granada
Avda. de Madrid, 11
18012 Granada (España)
e-mail: fnogales@ugr.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Nogales FF, Fernández PL. La patología de los tumores germinales del ovario. Nuevos conceptos y reconsideraciones. Rev Cancer (Madrid). 1989; 3: 3-10.
2. Stevens LC, Varnum DS. The development of teratomas from parthenogenetically activated ovarian mouse eggs. Develop Biol 1974; 37: 369-80.
3. Padilla SL, Boldt JP, McDonough PG. Possible parthenogenesis with in vitro fertilization subsequent to ovarian cystic teratoma. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 1127-9.
4. Nogales FF, Talerman A, Kubik-Huch RA, Devouassoux-Shisheboran M, Tavassoli FA. Ovarian germ cell tumours (2,3). WHO Classification of Tumours (Blue Books). III. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Edited by FA. Tavassoli and MR. Stratton. IARC Lyon 2003.
5. Nogales FF. The Pathology of Germ Cell Tumours. In: Haines and Taylor's. Obstetrical and Gynaecological Pathology. 5th ed (Fox H. Ed.) London: Churchill Livingstone, 2002.
6. Damjanov I. Is seminoma a relative or a precursor of embryonal carcinoma? Lab Invest 1989; 60: 1-3.
7. Nogales FF, Favara BE, Major FJ, Silverberg SG. Immature teratoma of the ovary with a neural component ("solid" teratoma): A clinicopathologic study of 20 cases. Hum Pathol 1976; 7: 625-42.
8. Parkash V, Carcangiu ML. Transformation of ovarian dysgerminoma to yolk sac tumor: evidence for a histogenetic continuum. Mod Pathol 1995; 8: 881-7.
9. Srigley JR, Mackay B, Toth P, Ayala A. The ultrastructure and histogenesis of male germ cell neoplasia with emphasis on seminoma with early carcinomatous features. Ultrastr Pathol 1988; 12: 67-86.
10. Amerigo J, Nogales FF, Fernández-Sanz J, Oliva H, Velasco A. Squamous cell neoplasms arising from ovarian benign cystic teratoma. Gynecol Oncol 1979; 8: 277-83.
11. Hoppe PC, Illmensee K. Full-term development after transplantation of parthenogenetic embryonic nuclei into fertilized mouse eggs. Proc Natl Acad Science USA 1982; 79: 1912.
12. Inoue M, Fujita M, Azuma C, Saji F, Tanizawa O. Histogenetic analysis of ovarian germ cell tumors by DNA fingerprinting. Cancer Res 1992; 52: 6823-6.

13. Tsuura Y, Hiraki H, Watanabe K, Igarashi S, Shimamura K, Fukuda T, et al. Preferential localization c-kit product in tissue mast cells, basal cells of skin, epithelial cells of breast, small cell lung carcinoma and seminoma/dysgerminoma in human: immunohistochemical study on formalin fixed, paraffin embedded tissues. *Virchows Arch* 1994; 424: 135-41.
14. van Echten J, van Doorn LC, van der Linden HC, van der Veen AY, Burger CW, de Jong B. Cytogenetics of a malignant ovarian germ-cell tumor. *International Journal Cancer* 1998; 77: 217-8.
15. Bussey KJ, Lawce HJ, Olson SB, Arthur DC, Kalousek DK, Krailo M, et al. Chromosome abnormalities of eighty-one pediatric germ cell tumors: sex-, age- site-, and histopathology-related differences- a Children's Cancer Group study. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 25: 134-46.
16. McGlynn KA, Devesa SS, Sigurdson AJ, Brown LM, Tsao L, Tarone RE. Trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. *Cancer* 2003; 97: 63-70.
17. Brettel J R, Mills PA, Herrera G, Greenberg H. Dysgerminoma with syncytiotrophoblastic giant cells presenting as a hydatidiform mole. *Gynecol Oncol* 1984; 18: 393-401.
18. Talerman A, Huyzinga WT, Kuipers T. Dysgerminoma: clinicopathologic study of 22 cases. *Obstetrics and Gynecology* 1973; 41: 137-47.
19. Goldsmith CI, Hart WR. Ataxia-telangiectasia with ovarian gonadoblastoma and contralateral dysgerminoma. *Cancer* 1975; 36: 1838-42.
20. Kleihues P, Schauble B, zur Hausen A, Esteve J, Ohgaki H. Tumors associated with p53 germline mutations. A synopsis of 91 families. Review. *Am J Pathol* 1997; 150: 1-13.
21. Le Thi Duong DU, Wechsler B, Lefebvre G, Piethe JC, Darbois Y, Godeau P. Lupus erythemateux disseminé et séminome de l'ovaire. *Rev Med Int* 1988; 9: 133-5.
22. Sekiya S, Inaba B, Takanzawa H, Nagao K. Human chorionic gonadotropin and AFP in sera and tumor cells of a patient with pure dysgerminoma of the ovary: a case report with radioimmunoassay and immunoperoxidase. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66: 75-8.
23. Teilmann G. Classification of endodermal sinus tumor (mesoblastoma vitellinum) and so-called "embryonal carcinoma" of the ovary. *Acta Pathol Microbiol Scand (A)* 1965; 64: 407-29.
24. Nogales FF, Silverberg SG, Bloustein PA, Martínez-Hernández A, Pierce GB. Ultrastructure and histogenesis of gonadal and extragonadal tumors in comparison with normal human yolk sac. *Cancer* 1977; 39: 1462-74.
25. Nogales FF, Matilla A, Nogales Ortiz F, Galera Davidson H. Yolk sac tumors with pure and mixed polyvesicular vitelline patterns. *Hum Pathol* 1978; 9: 553-66.
26. Nogales FF, Beltran E, Pavcovich M, Bustos M. Ectopic somatic endoderm in secondary human yolk sac. *Hum Pathol* 1992; 23: 921-4.
27. Nogales FF. Embryological clues to the yolk sac tumor group; The Robert Mayer Festschrift. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 101-7.
28. Damjanov I, Amenta PS, Zarghami F. Transformation of and AFP positive yolk sac carcinoma into and AFP negative neoplasm. *Cancer* 1984; 153: 1902-7.
29. Michael H, Ulbright TM, Brodhecker A. The pluripotential nature of the mesenchyme like component of yolk sac tumor. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 1115-9.
30. Takashina T. Histology of the secondary human yolk sac with special reference to hematopoiesis. In: Nogales FF, ed. *The human yolk sac and yolk sac tumors*. Berlin: Springer, 1993. p. 48-69.
31. Mascarello JT, Cajulis TR, Billman GF, Spruce WE. Ovarian germ cell tumor evolving to myelodysplasia. *Genes Chromosomes and Cancer* 1993; 7: 227-30.
32. Nogales FF, Bergeron C, Carvia RE, Alvaro T, Fulwood HR. Ovarian endometrioid tumors with yolk sac tumor component, an unusual form of ovarian neoplasm. Analysis of six cases. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1056-66.
33. Nogales FF. *The Human Yolk Sac and Yolk Sac Tumors*. Berlin: Ed. Springer-Verlag, 1993.
34. Nogales FF, Ruiz Avila I, Concha A, Del Moral A. Immature endodermal teratoma of the ovary: Embryologic correlations and immunohistochemistry. *Hum Pathol* 1993; 24: 364-9.
35. Mooney EE, Nogales FF, Tavassoli FA. Hepatocytic differentiation in retiform Sertoli-Leydig cell tumors: distinguishing an heterologous element from Leydig cells. *Hum Pathol* 1999; 30: 611-7.
36. Mooney EE, Nogales FF, Bergeron C, Tavassoli FA. Retiform Sertoli-Leydig cell tumours: clinical, morphological and immunohistochemical findings. *Histopathol* 2002; 41: 110-7.
37. Okamoto T. Immunohistochemical differentiation of yolk sac-type alpha-fetoprotein from hepatic-type alpha-fetoprotein. *Acta Pathol Jpn* 1989; 39: 51-4.
38. Okamoto T, Hirabayashi K, Ishiguro T. Immunohistochemical type distinction of alpha-fetoprotein in various alpha-fetoprotein-secreting tumors. *Jpn J Cancer Res* 1993; 84: 360-4.
39. Axe S R, Klein VR, Woodruff JD. Choriocarcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 111-4.
40. Shigematsu T, Kamura T, Arima T, Wake N, Nakano H. DNA polymorphism analysis of a pure non-gestacional choriocarcinoma of the ovary: case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21: 153-4.
41. Pallesen G, Hamilton-Dutoit SJ. Ki-1 (CD30) antigen is regularly expressed by tumor cells of embryonal carcinoma. *Am J Pathol* 1988; 133: 446-50.
42. Nakashima M, Fukatsu T, Nagasaka T. Characteristics of "embryoid body" in human gonadal germ cell tumors. *Hum Pathol* 1988; 19: 1144-54.
43. Prat J, Matias Guiu X, Scully RE. Hepatic yolk sac differentiation in an ovarian polyembryoma. *Surg Pathol* 1989; 2: 147-50.
44. King ME, Di Giovanni LM, Young JK, Clarke-Pearson E. Immature teratoma of the ovary grade 3 with karyotype analysis. *Int J Gynecol Pathol* 1990; 9: 178-84.
45. Damjanov I. Pathobiology of human germ cell neoplasia. *Recent Results Cancer Res* 1991; 123: 1-19.
46. López Gines C, Gil R, Pellin A, Martorell M, Vilar F, Llombart-Bosch A. Trisomy 12 and translocation (7;9) in an ovarian immature teratoma. *Int J Gynecol Pathol* 1989; 8: 277-85.
47. Steeper TA, Mukai K. Solid ovarian teratomas: an immunocytochemical study of thirteen cases with clinicopathologic correlation. *Pathol Annu (Part 1)* 1984; 19: 81-92.
48. O'Connor DM, Norris HJ. The influence of grade in the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13: 283-9.
49. Baker PM, Oliva E, Young RH, Talerman A, Scully RE. Ovarian mucinous carcinoids including some with a carcinomatous component: a report of 17 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 557-68.
50. Nogales FF. Neural Tissue in Human Teratomas. In: Damjanov I, Solter D, eds. *The Biology of Teratomas*. Clifton NJ: Humana Press, 1983.
51. Kleinman G, Young RH, Scully RE. Primary neuroectodermal tumors of the ovary: a report of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 764-78.
52. Carr KA, Roberts JA, Frank TS. Progesterone receptors in bilateral ovarian ependymoma presenting in pregnancy. *Hum Pathol* 1992; 23: 962-5.
53. Guerrieri C, Jarlsfelt I. Ependymoma of the ovary: a case report with immunohistochemical, ultrastructure and DNA cytometric findings as well as histogenetic considerations. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 623-2.
54. Isaac MA, Vijayalakshmi S, Madhu CS, Bosincu L, Nogales FF. Pure cystic nephroblastoma of the ovary with a review of extrarenal Wilms' Tumors. *Hum Pathol* 2000; 31: 761-4.
55. Nogales FF, Ortega I, Rivera F, Armas JR. Metanephrogenic tissue in immature ovarian teratoma. *Am J Surg Pathol* 1980; 4: 297-9.
56. Nogales FF, Oliva H. Peritoneal Gliomatosis produced by ovarian teratomas. *Gynecol Oncol* 1974; 43: 915-20.
57. González-Campora R, Nogales FF, Galera H, Méndez JA. Ultrastructure of mature neurogenic implant from ovarian immature teratoma. *Histopathol* 1979; 3: 233-40.
58. McLaughlin JE, Diebold M, Figaud C. Blood borne metastasis from an immature teratoma of the ovary in a 36 year old woman. *Histopathol* 1989; 15: 546-50.
59. Ferguson AW, Katabuchi H, Ronnett BM, Cho KR. Glial implants in gliomatosis peritonei arise from normal tissue, not from the associated teratoma. *Am J Pathol* 2001; 159: 51-5.

60. Gocht A, Lohler J, Scheidel P, Stegner HE, Saeger W. Gliomatosis peritoei combined with mature ovarian teratoma: Immunohistochemical observations. *Pathol Res Pract* 1995; 191: 1029-35.
61. Nogales FF, Luna MA, Vergara E. Small cell epidermoid carcinoma with melanocyte colonization arising in a mature ovarian cystic teratoma. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 551-9.
62. Geisler JP, Goulet R, Foster RS, Sutton GP. Growing teratoma syndrome after chemotherapy for germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 719-21.
63. Baker PM, Rosai J, Young RH. Ovarian teratomas with florid benign vascular proliferation: a distinctive finding associated with the neural component of teratomas that may be confused with a vascular neoplasm. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21: 16-21.
64. Nogales FF, Aguilar D. Florid vascular proliferation in grade 0 glial implants from ovarian immature teratoma. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21: 305-7 (Letter).
65. Dahl N, Gustavson KH, Rune C, Gustavson I, Peterson U. Benign ovarian teratomas: an analysis of their cellular origin. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 1900; 26: 115-23.
66. Sherrer CW, Gerson B, Woodruff J D. The incidence and significance of polynuclear follicles. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 6-10.
67. Zannol M, Schiavo M, De Agostini I, Chiarelli S. The evolving spectrum of Ovarian cystic teratomas: Comparison between two pre and post ultrasonography clinicopathological series. *International Multidisciplinary seminar of germ cell Tumours*. Padova. Febrero 2003.
68. Amérigo J, Fernández-Sanz J, Oliva H, Velasco A. Squamous cell neoplasms arising from ovarian benign cystic teratoma. *Gynecol Oncol* 1979; 8: 277-83.
69. Nogales FF, Vergara E, Medina MT. Prostate in ovarian benign cystic teratoma. *Histopathol* 1995; 26: 373-5.
70. Smith CET, Toplis PJ, Nogales FF. Ovarian prostatic tissue originating from hilar mesonephric rests. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 232-6.
71. López Beltrán A, Carvia RE, Nogales FF. Virilizing Mature Ovarian Cystic Teratomas. *Virchows Arch* 1997; 431: 149-51.
72. Ulirsch RF, Goldman RL. An unusual teratoma of the ovary: neurogenic cyst with lactating breast tissue. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 400-2.
73. Nogales FF. Critical commentary to Thymus in teratoma. Possible clues to its histogenesis. *Path Res Pract* 2000; 196: 798-9.
74. Tiltman AJ, Glass DR, Duffield MS. Peptic ulceration in a mature cystic teratoma of the ovary. *Histopathol* 1995; 26: 375-7.

Marcadores tumorales en los tumores germinales de testículo

J. R. GERMÀ LLUCH, X. GARCÍA DEL MURO, J. M. PIULATS

Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran i Reynals. Barcelona

RESUMEN

Los marcadores tumorales (alfa-fetoproteína, beta-HCG y LDH) constituyen un elemento esencial en el tratamiento de los tumores germinales. Son de gran utilidad en el diagnóstico inicial de las lesiones testiculares y en la detección de enfermedad residual subclínica tras la orquiectomía en los pacientes con estadio I. Sus niveles séricos poseen también un importante papel como marcador pronóstico, que ha quedado recogido en la clasificación IGCCCG. Así mismo, otras de sus utilidades más importantes se encuentra en la detección de recidivas en los pacientes sometidos a programas de seguimiento, y en la monitorización de la respuesta al tratamiento. Es preciso conocer una serie de situaciones en las que pueden producirse elevaciones espúreas de marcador, no debidas a progresión tumoral. La elevación de alfa-fetoproteína puede ser causada por daño hepático y lisis tumoral. La elevación de Beta-HCG puede deberse a hipogonadismo, lisis tumoral, elevación discordante, o efecto "hook". La identificación de estas situaciones podría evitar quimioterapias innecesarias en algunos casos.

PALABRAS CLAVE: Alfa-fetoproteína. Beta-HCG. LDH. Tumores germinales de testículo. Cáncer testicular.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la determinación de los marcadores tumorales séricos es un elemento esencial en el manejo de los pacientes con tumor germinal. Son primordiales en el diagnóstico, en el pronóstico y, sobre todo, en el seguimiento, tanto durante el tratamiento quimioterápico como en los pacientes sometidos a seguimiento (1). En determinadas ocasiones, incluso, la decisión de administrar un tratamiento puede sustentarse únicamente en su presencia.

Aunque existen varios marcadores séricos que se han relacionado con los tumores de células germinales, solamente tres de ellos tienen un papel bien establecido en el manejo de estos tumores: alfa-fetoproteína (α FP), gonadotropina coriónica (β HCG) y lactodeshidrogenasa (LDH).

ABSTRACT

The tumor markers alpha-fetoprotein, beta-HCG and LDH are essential elements in the management of germ cell tumors. They are useful for initial diagnosis and, postoperatively, in the detection of subclinic residual disease following surgery in stage I tumors. Their role as a prognostic marker has been clearly established in the IGCCCG classification. Furthermore, these markers are useful for following up, detecting tumor recurrences and monitoring response to therapy. Spurious increases of marker levels, unrelated with tumor progression, may occur and should be recognized. The increase in alpha-fetoprotein levels can be caused by liver damage and tumor lysis, and the increase in beta-HCG levels can be caused by hypogonadism, tumor lysis, or may be a discordant increase or hook effect. The correct diagnosis of these situations could avoid unnecessary chemotherapy in some patients.

KEY WORDS: Alpha-fetoprotein. Beta-HCG. LDH. Germ cell tumours. Testicular cancer.

Debe mencionarse también un marcador citogenético, de elevada incidencia en tumores germinales gonadales y extragonadales: la existencia de un isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12, i(12p) (2,3). La presencia de dicha alteración tiene interés diagnóstico, y posiblemente también pronóstico. Su estudio puede ser de gran ayuda en la identificación de tumores germinales extragonadales atípicos que se presenten como carcinomas indiferenciados de origen desconocido (4).

ALFA-FETOPROTEÍNA

La α FP es una glicoproteína sintetizada por el saco vitelino, el hígado y el intestino fetales, encontrándose en con-

centraciones altas en el líquido amniótico y el suero fetal. Su nivel sérico se hace indetectable tras el primer año de vida. La vida media de esta sustancia es de 5-7 días.

Existen algunos procesos benignos capaces de elevar la α FP sérica: el embarazo, persistencia familiar de α FP, algunas enfermedades congénitas del neonato, y ocasionalmente algunas hepatopatías en las que se produzca regeneración hepática activa: hepatitis, cirrosis hepática, abscesos hepáticos,... Dentro de las neoplasias, el hepatocarcinoma y los tumores germinales no seminomatosos son los que producen cifras más elevadas. En el hepatocarcinoma la α FP es un valioso marcador, que está elevado hasta en un 70% de los casos, y ha sido utilizada en *screening* de hepatocarcinoma en poblaciones de riesgo (5), para diagnóstico precoz de tumores tratables quirúrgicamente. Entre el resto de tumores existen una serie de adenocarcinomas denominados hepatoides, que pueden localizarse en pulmón, estómago, riñón y páncreas, y cursan con secreción importante de marcador (6). Asimismo, las metástasis hepáticas de tumores del tracto digestivo pueden producir elevaciones discretas de α FP.

GONADOTROPINA CORIÓNIC

La gonatropina coriónica es una hormona glicoproteica, que comparte con las hormonas pituitarias LH, FSH y TSH, una estructura cuaternaria con dos subunidades diferentes: las cadenas alfa y beta. Las subunidades alfa de estas hormonas son esencialmente iguales, y pueden interferir en las determinaciones de HCG, mientras que las subunidades beta difieren entre ellas. La determinación de la cadena beta de la HCG (β HCG) raramente reacciona de forma cruzada con las hormonas pituitarias. La HCG está elevada durante el embarazo. Es producida por la placenta, siendo su misión primordial la de preservar la secreción de progesterona y la función del cuerpo lúteo. La vida media de la β HCG es de 18-36 horas.

A diferencia de la α FP, son escasos los procesos benignos capaces de producir β HCG. La adicción a la marihuana, la cirrosis hepática, el úlcus gastroduodenal y la enfermedad inflamatoria del intestino, se cuentan entre estos. En el capítulo de tumores malignos los principales productores son la enfermedad trofoblástica gestacional y los tumores de células germinales. En menor medida, también puede encontrarse elevada en casos aislados de carcinomas indiferenciados de vejiga, páncreas, pulmón, mama y gástrico entre otros (8,9).

En pacientes afectados de tumores germinales con niveles muy elevados de HCG puede producirse hipertiroidismo, debido a reactividad cruzada entre HCG y TSH (10). También ha sido implicada en el desarrollo de ginecomastia en pacientes con tumores testiculares.

LACTODESHIDROGENASA

Este enzima ha sido utilizado como marcador en estos tumores desde hace largo tiempo, pero su falta de especificidad y su pobre correlación con la masa tumoral ha hecho que su uso esté menos estandarizado que el

de los marcadores previamente descritos. Es recomendable su dosificación sistemática en los enfermos con seminoma, pues LDH se encuentra elevada hasta en un 70% de enfermos (11). Cifras muy elevadas de este marcador se asocian a mal pronóstico en pacientes con tumores germinales no seminomatosos (TGNS) (12). A pesar de su pobre sensibilidad y especificidad, niveles muy altos son fiables como marcador, y una elevación puede ser un buen indicador de recidiva. En un estudio reciente, la determinación del isoenzima 1 de LDH mostró una interesante correlación pronóstica (13).

α FP Y β HCG EN LOS TUMORES GERMINALES

Hasta un 85% de los TGNS poseen un mínimo de dos componentes celulares diferentes. El patrón de marcadores de un determinado tumor se encuentra en relación con la presencia o no de los diferentes tipos celulares que los producen. La HCG está producida por el sincitotrofoblasto gigante multinucleado. Puesto que el diagnóstico de coriocarcinoma requiere la presencia de sincitotrofoblasto y citotrofoblasto, y la HCG es secretada solamente por el primero, la elevación de la HCG sérica no implica necesariamente la presencia de coriocarcinoma. Algunas células mononucleadas de carcinoma embrionario presentan asimismo una producción modesta de HCG. Es posible que esto represente una diferenciación incipiente a estirpe trofoblástica. Ninguna de las variedades de tumor del seno endodérmico puede producir HCG (14).

La presencia de α FP se asocia con diferenciación a seno endodérmico, fundamentalmente con la variedad de endodermo visceral. Al contrario que en el caso de la HCG, la detección de α FP es incompatible con el diagnóstico de seminoma puro, y el paciente debe considerarse portador de un TGNS aunque la anatomía patológica muestre seminoma (15). Algunos autores, sin embargo, han preconizado la existencia de un tumor intermedio de morfología seminomatosa pero capaz de producir α FP, que poseería una agresividad mayor que el seminoma puro (16). Alrededor de un 15% de seminomas puros pueden producir β HCG, debido a la presencia ocasional de sincitotrofoblasto, sin que esto implique la presencia de componente de TGNS ni variación en el pronóstico (17). Desde un punto de vista práctico, mientras que cifras modestamente altas de HCG en un paciente con seminoma puro no requieren cambios terapéuticos, cifras muy elevadas de este marcador o la mera detección de α FP obligan a tratar al enfermo como afecto de un TGNS.

La proporción de enfermos con tumores productores de α FP y/o β HCG, difiere según las variedades histológicas que se contemplen (18). En general, los TGNS tienen algún marcador o ambos elevados en aproximadamente 80% de los casos, mientras que en seminomas se ha registrado producción de β HCG en cerca de un 15% de los casos (19).

USO DE LOS MARCADORES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

El uso de los marcadores en el manejo de los tumores germinales ha llegado a hacerse indispensable en diferen-

tes aspectos: diagnóstico tumoral y diagnóstico de extensión después de la orquiectomía, pronóstico de la enfermedad, y seguimiento, en sus vertientes de monitorización de la respuesta al tratamiento y detección de recidivas (20).

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

En el estudio de sospecha de una tumoración testicular, es mandatoria la realización de unos marcadores tumorales (α FP, β HCG y LDH), junto a la práctica de la ecografía, antes de la orquiectomía. Su utilidad puede ser diagnóstica, pero además es necesario conocer sus niveles precirugía y su patrón de producción de marcadores para permitir un manejo posterior óptimo. En cuanto al diagnóstico, tumoraciones testiculares con marcadores negativos pueden corresponder a tumores germinales no productores o, más raramente, a otras patologías no germinales como el linfoma, o el tumor de células de Sertoli-Leydig.

La asociación entre la producción de estos marcadores tumorales y los tumores germinales está tan bien establecida que su detección en pacientes jóvenes con tumores mal diferenciados asentados en la línea media del cuerpo debe reconocerse como un signo de la posible presencia del denominado tumor germinal extragonadal atípico (21). La importancia de reconocer esta patología es que cuando estos enfermos son tratados con los esquemas de quimioterapia modernos para TGT responden como aquellos tumores derivados de las localizaciones bien establecidas (gónadas, retroperitoneo, mediastino y pineal). La presencia de un isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12, i(12p), puede también ser de gran ayuda en la identificación de estos tumores (4).

DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN POSTORQUIECTOMÍA

El papel de los marcadores en el diagnóstico de extensión se centra sobre todo en la detección del grupo de pacientes, no más de un 10-15%, que poseen marcadores elevados, con el resto de exploraciones negativas. En ellos, el marcador es indicativo de persistencia de enfermedad subclínica. En los pacientes sin enfermedad diseminada aparente, tras la orquiectomía inicial los marcadores séricos tienen que descender según su vida media hasta desaparecer del todo, y es obligada su monitorización seriada. En caso contrario, se considerará que el paciente tiene tumor subclínico residual, y será tributario de tratamiento con quimioterapia (22), como se muestra en la figura 1.

PRONÓSTICO

Los marcadores son un reflejo del volumen tumoral y la composición histológica del tumor. Existe clara evidencia de que cifras muy elevadas de marcadores al inicio de la quimioterapia se asocian a mal pronóstico (13). En una serie clásica de pacientes tratados antes de 1980 en el Hospital Charing Cross, el pronóstico fue ominoso en el grupo de pacientes con niveles de β HCG >105 IU/l y/o α FP $>10^3$ ug/l²³. Por otra parte, sólo uno de 26 enfermos

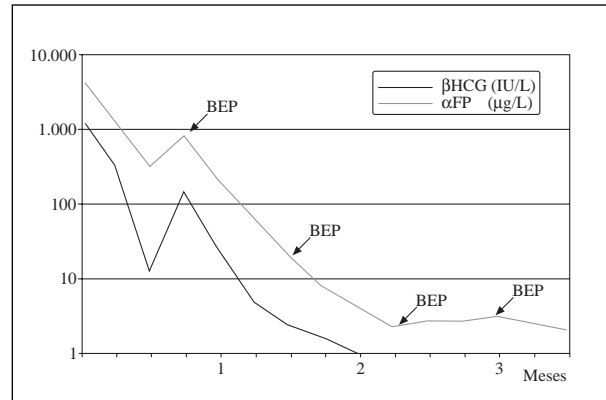


Fig. 1. Evolución de marcadores tras la orquiectomía de TGNS (carcinoma embrionario y seno endodérmico) estadio I. Tras la orquiectomía presenta descenso inicial con estabilización y posterior ascenso pese a ser negativas el resto de exploraciones (estadio IM+). La quimioterapia obtuvo la normalización del marcador.

no secretores de marcador, acumulados de tres series diferentes, no obtuvo la remisión completa (1,23,24).

La reciente clasificación pronóstica propuesta por el *International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCCG) sobre una serie de 5.800 enfermos tratados con quimioterapia en centros de varios países diferentes, establece tres categorías pronósticas en relación a los niveles prequimioterapia de α FP, β HCG y LDH, junto a otros factores como la presencia de metástasis viscerales extrapulmonares y la localización mediastínica del tumor primario (12) (Tabla I). Esta clasificación ha sido rápidamente aceptada, tanto en la práctica clínica, como en la realización de ensayos clínicos. Sin embargo, la experiencia en la política de seguimiento en los enfermos con TGNS en estadio I, ha mostrado que los niveles de marcadores antes de la orquiectomía no son orientativos de la propensión a recidivar posteriormente (25).

Un aspecto de especial interés, que ha sido extensamente estudiado, es el valor pronóstico del modo de descenso de los marcadores durante el tratamiento. El cálculo de la vida media a partir de la tasa de descenso del marcador, y su comparación con la vida media teórica, ha mostrado ser útil en la predicción de la respuesta completa y la supervivencia (26,27). También se ha puesto de manifiesto el valor pronóstico del descenso de marcadores durante la quimioterapia de rescate con ifosfamida (28). Algunos autores han propuesto modificar el tratamiento a quimioterapias más agresivas en aquellos pacientes en que la vida media del marcador esté prolongada. Otros grupos, sin embargo, no han conseguido demostrar un claro efecto pronóstico de la vida media de los marcadores durante la quimioterapia (29). Un estudio publicado recientemente que incluye 669 pacientes encuentra mayor valor pronóstico a la cifras iniciales de marcadores que a la vida media de estos, que no poseían un efecto pronóstico claro (30). También la elevación de α FP al inicio de la quimioterapia se ha asociado a progresión, aunque no se tradujo en un empeoramiento de la supervivencia (31).

TABLA I
CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL IGCCCG

	Buen pronóstico	Pronóstico intermedio	Mal pronóstico
No Seminoma	56% TGNS SG(5 a): 92%	28% TGNS SG (5 a): 80%	16% TGNS SG (5 a): 48%
	AFP<1.000 ng/ml BHCG<5.000 UI/L LDH <1,5 x N (todos los criterios)	AFP 1.000-10.000 ng/ml BHCG 5.000-50.000 UI/L LDH 1,5-10 x N	AFP>10.000 ng/ml BHCG>50.000 UI/L LDH>10 x N (alguno de los criterios)
	No primario No metástasis	Metástasis pulmonares	Primario mediastínico. Metástasis viscerales extrapulmonares
Seminoma	90% seminomas SG (5 a): 86%	10% seminomas SG (5 a): 72%	
	Ausencia de metástasis viscerales extrapulmonares	Metástasis viscerales extrapulmonares	

SG 5a= supervivencia global a 5 años; TGNS=tumor germinal no seminomatoso.

MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La monitorización de la respuesta terapéutica a través del estudio de la evolución de los marcadores es muy fidedigna. Así, el descenso de los mismos acostumbra a ser sinónimo de reducción tumoral y su elevación de progresión, salvo en algunas situaciones especiales que describiremos más adelante. Los marcadores deben dosificarse semanalmente mientras arrojen valores por encima de lo normal. La figura 2 muestra la evolución de la curva de marcadores durante la quimioterapia, en un paciente con un TGNS productor de α FP y β HCG de mal pronóstico. La determinación seriada de los marcadores durante el tratamiento es muy útil para detectar la aparición de resistencia a los fármacos en una fase precoz. La figura 3 muestra un paciente en el que el cambio de quimioterapia realizado en el momento de detectar un ascenso de marcadores, consiguió erradicar definitivamente la enfermedad. La exis-

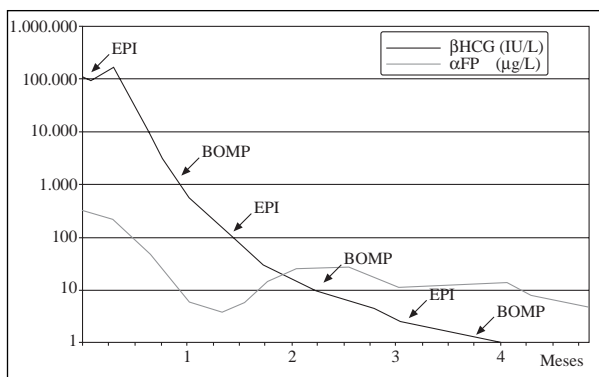


Fig. 2. Gráfica de marcadores de paciente afecto de TGNS de mal pronóstico de la IGCCCG (por MI hepática única y cifra de β HCG) tratado con BOMP-EPI. Tras el primer EPI se objetiva un incremento en la cifra de β HCG atribuido a la lisis tumoral. El incremento de la α FP tras el tercer ciclo se atribuyó a hepatotoxicidad gracias al test de la concanavalina A.

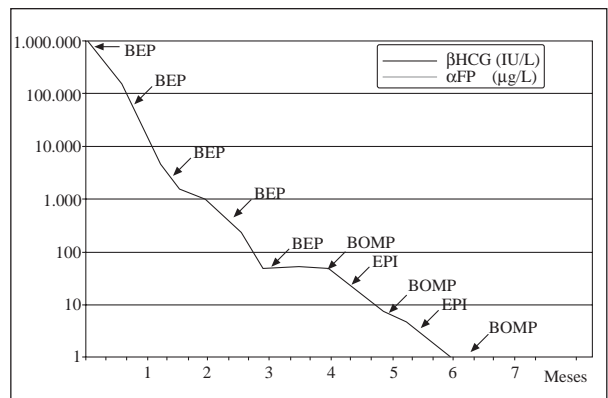


Fig. 3. Detección de resistencia al esquema inicial de quimioterapia en paciente afecto de coriocarcinoma testicular de mal pronóstico de la IGCCCG (por cifra de β HCG y MI hepática única). El cambio de esquema de tratamiento consigue la negativización del marcador.

tencia de quimioterapias de segunda línea capaces de reducir respuestas completas justifica este control estricto.

Otro aspecto de gran interés es la utilidad en la evaluación de la naturaleza de las masas residuales postquimioterapia. La presencia de masas residuales es un hecho frecuente en estos tumores. Un 25% de enfermos con criterios de buen pronóstico y hasta un 60% de los de mal pronóstico presentan una masa residual que debe ser extirpada quirúrgicamente (31,32). La correlación entre la naturaleza de la masa y los marcadores tumorales es, en general, pobre cuando estos se han negativizado. Así, la mayoría de enfermos con tumor maligno residual no presentan elevación de marcadores concomitante, quizás por el escaso resto neoplásico que queda o por la destrucción de todas las células secretoras. La persistencia de marcadores elevados tras la quimioterapia, en cambio, se asocia invariablemente a enfermedad maligna residual, una vez excluidas las causas de elevaciones espúreas.

Si bien se ha registrado algún caso excepcional de secreción de α FP por diferenciación hepatoide en restos de teratoma maduro (33), lo normal es que las masas residuales teratomatosas se asocien a cifras normales de marcadores. Este hecho es de mucha ayuda en el denominado "síndrome del *growing teratoma*", donde se asocia un crecimiento quístico de las masas neoplásicas con un descenso progresivo de los marcadores tras la administración de quimioterapia como muestran las figuras 4 y 5 (34). El conocimiento de este fenómeno es de un gran interés práctico para evitar cambios inoportunos de quimioterapia, o evaluar erróneamente como progresión lo que, de hecho, es un signo de buena respuesta, pues dichas masas están compuestas únicamente por teratoma maduro quístico (35).

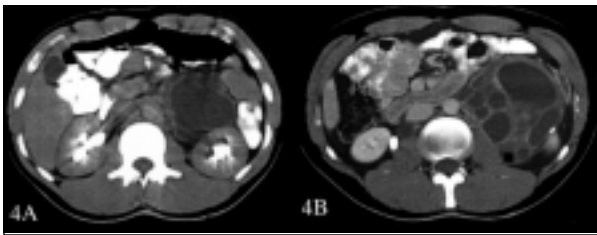


Fig. 4. TC inicial de paciente orquiectomizado por teratocarcinoma estadio IIc (Fig. 4A). El TC tras último ciclo de quimioterapia muestra un crecimiento de las masas tras el tratamiento (Fig. 4B).

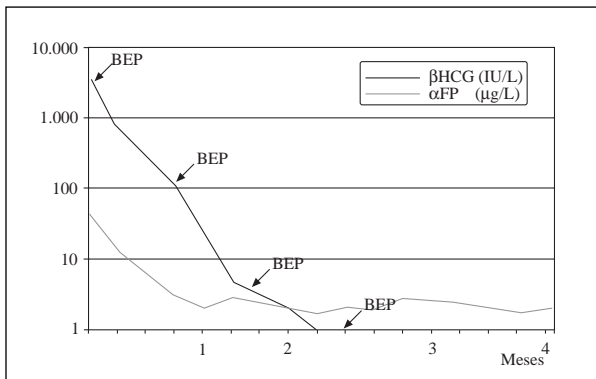


Fig. 5. Evolución de los marcadores del paciente de la figura 4, que muestra un correcto descenso con el tratamiento. La linfadenectomía y exéresis de la masa mostró teratoma maduro quístico (*growing teratoma*).

SEGUIMIENTO

Es de vital importancia el papel de los marcadores en la detección de la recidiva tumoral, en dos situaciones bien diferentes: en los pacientes en estadio I sometidos a vigilancia tras la orquiectomía, y en estadios más avanzados tratados con quimioterapia. Nuestra experiencia, tanto en el seguimiento en estadios I (36), como en estadios avanzados tras la respuesta completa a la quimioterapia (37), muestra que aproximadamente el 50-60% de las recidivas presentan elevación de marcadores, muchas veces meses antes de poder detectarse la reaparición de la enfermedad por otro método exploratorio. La figura 6 refleja una recidiva únicamente manifiesta por marcadores, en un pacien-

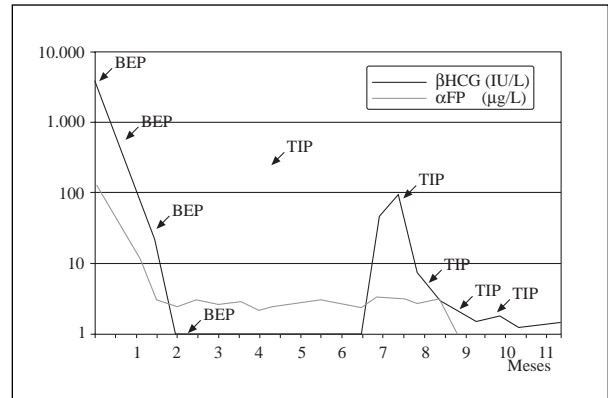


Fig. 6. Recidiva detectada únicamente por marcadores en TGNS en estadio I (IM+) en programa de seguimiento. La quimioterapia de rescate consigue la negativización del marcador.

te con estadio I inicial, sometido a seguimiento, y que fue rescatado con quimioterapia.

Es importante remarcar que en los tumores germinales, en los que α FP y β HCG poseen una especificidad muy alta como marcadores, una elevación persistente de alguno de ellos en ausencia de evidencia clínica o radiológica de enfermedad, debe considerarse como indicativo de recidiva y obliga a instaurar tratamiento quimioterápico sobre esa base. No ocurre lo mismo con la LDH, ya que su especificidad es sensiblemente menor.

Un aspecto importante es que el patrón de producción de marcadores de un tumor germinal en la recurrencia, con cierta frecuencia difiere del inicial (38). Por ello, deben realizarse determinaciones seriadas de los dos marcadores en el seguimiento, independientemente del patrón inicial.

ELEVACIONES ESPÚREAS DE LOS MARCADORES

Es importante el reconocimiento una serie de situaciones poco frecuentes, que cursan con una elevación de marcadores que no guarda relación con la progresión de la neoplasia (39). La identificación de estas situaciones puede evitar cambios inapropiados en el tratamiento o la administración de quimioterapia innecesaria.

ELEVACIÓN POR LISIS TUMORAL

Este fenómeno ha sido descrito tanto para la β HCG como para la α FP (40). Se presenta como una brusca elevación del marcador, de hasta un 400%, los días inmediatamente posteriores a la administración del primer ciclo de quimioterapia. En nuestra experiencia, dicha elevación se produce generalmente en pacientes con mucho volumen tumoral y, por ende, con marcadores muy elevados, y acostumbra a venir acompañada de un importante descenso del marcador la semana siguiente (Fig. 2). El registro de este fenómeno no parece estar asociado a una determinada evolución posterior.

ELEVACIÓN DE β HCG ASOCIADA A HIPOGONADISMO

La asociación de la pérdida de un testículo por la orquiectomía y la disminución de la función del otro, asociada al efecto de la quimioterapia sobre las células de Leydig, puede causar un incremento en la LH, capaz de interferir en la determinación de la β HCG realizada con algunos kits comerciales no excesivamente específicos. Por este motivo hay que tener una precaución especial a la hora de valorar niveles discretamente elevados del marcador, sobre todo cuando el enfermo ha recibido ya varios ciclos de quimioterapia. Es posible esclarecer esta situación mediante la administración de 250 mg i.m. de testosterona, que produce un descenso brusco de la LH, normalizándose la β HCG falsamente elevada debida a reactividad cruzada (41). La determinación simultánea de FSH puede también ser de ayuda en la detección de reactividad cruzada con LH (42).

ELEVACIÓN DISCORDANTE DE β HCG

Este tipo de elevación descrito para la β HCG, se define como la presencia de niveles elevados aislados seguidos de otros absolutamente normales. La etiología de esta elevación es diversa, incluyéndose síndrome nefrótico, tratamiento con drogas psicotrópicas, enfermedad ulcerosa digestiva, enfermedad inflamatoria del intestino, presencia de anticuerpos heterófilos, niveles anormales de inmunoglobulina G o hiperlipemia.

ELEVACIÓN DE α FP POR ALTERACIÓN HEPÁTICA

Es un hecho bien reconocido que las enfermedades hepáticas pueden cursar con cifras moderadas de α FP. En una serie en 379 pacientes con tumores germinales gonadales y extragonadales, 9 enfermos presentaron niveles altos de α FP no relacionados con un incremento de la actividad tumoral. Dichas elevaciones espúreas se atribuyeron a lesión hepática de diferentes etiologías: quimiotoxicidad, anestesia, toxicidad por antieméticos, alcoholismo e infección por virus (43,44). En general la α FP tiende a descender lentamente, en cuanto desaparece la noxa causante de hepatotoxicidad. Un caso de incremento de α FP inducido por la quimioterapia está reflejado en la figura 2.

La afinidad para la unión de la α FP con la concanavalina A es capaz de discriminar la α FP originada por los TGT de la de origen hepático, sin poder distinguir si esta última es debida a hepatopatía benigna o a hepatocarcinoma (45,46). En el test de la Concanavalina A, ratios de unión a concanavalina A >15%, frente a ratios <15%, se asocian a α FP de origen tumoral y hepático,

respectivamente. Este test posee unas elevadas sensibilidad y especificidad, y puede efectuarse en pacientes con niveles de α FP iguales o superiores a 15 ng/l (46).

ELEVACIÓN ESPÚREA DE LDH

Una circunstancia que puede producir una elevación importante de LDH, es la administración de factores de crecimiento hematopoyético con la quimioterapia (47). Elevaciones bruscas por encima de 1.000 UI/l no son raras y su etiología es fácilmente adivinable, al cursar con descenso del resto de marcadores y desaparecer con la suspensión del factor de crecimiento.

FALSOS NEGATIVOS (EFECTO HOOK)

En ocasiones, unos niveles muy elevados de marcador en el diagnóstico, pueden interferir con la técnica de análisis y dar un resultado paradójicamente falso negativo (48,49). Para evitar dicho efecto, cuando se sospechen niveles muy elevados, deben efectuarse determinaciones en diluciones repetidas de suero, o un análisis en dos fases, en el que la incubación inicial del anticuerpo y suero sea seguido por un lavado, previo a la ulterior incubación con el anticuerpo marcado.

CONCLUSIONES

Los marcadores tumorales han contribuido de una forma sustancial a los buenos resultados obtenidos en las últimas décadas en el tratamiento de los tumores germinales. En la actualidad, su papel es fundamental en el diagnóstico, en el pronóstico y en el seguimiento, tanto de la efectividad de los tratamientos, como en la detección de recidivas. Es evidente que perderían su valor si no se dispusiera de tratamientos eficaces que administrar al paciente. Las asociaciones de quimioterapia con cisplatino y la cirugía capaz de extirpar masas residuales no sensibles a la quimioterapia, son los otros dos pilares donde sustentar el enorme avance acontecido en estas neoplasias, que las ha convertido en modelo de curación entre los tumores sólidos.

CORRESPONDENCIA:

J.R. Germà Lluch
Servicio de Oncología Médica
Institut Català d'Oncologia
Avda. Gran Vía, s/n, km. 2,7
08907 Hospitalet de Llobregat. Barcelona

BIBLIOGRAFÍA

1. Germà JR. Utilidad de los marcadores tumorales en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de los tumores germinales gonadales. Tesis Doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona, Junio 1985.
2. Bosl GJ, Ilson DH, Rodriguez E, et al. Clinical relevance of the i(12p) marker chromosome in germ cell tumors. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 349-55.
3. Sandberg AA, Meloni AM, Suijkerbuijk RF. Reviews of chromosome studies in urological tumors. III Cytogenetics and genes in testicular tumors. J Urol 1996; 155:1531-56.
4. Motzer RJ, Rodriguez E, Reuter, et al. Molecular and cytogenetic studies in the diagnosis of patients with poorly differentiated carcinomas of unknown primary site. J Clin Oncol 1995; 13: 274-82.

5. Sato Y, Nakata K, Kato Y, et al. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein. *N Eng J Med* 1993; 328: 1802-6.
6. Ishikura H, Kanda M, Ito M, et al. Hepatoid adenocarcinoma: A distinctive histological subtype of alpha-fetoprotein-producing lung carcinoma. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1990; 417: 73-80.
7. Kovcin VN, Jelic SB, Ivanovic SM, et al. Serum gonadotropin levels in patients with germ-cell tumors of the testis: interrelations, possible cross-reactions and interpretations of beta-HCG level. *Int J Biol Markers* 1997; 12: 55-60.
8. Germà JR. HCG in Non-gynaecological Tumors. En: Ballesta AM, Torre GC, Bombardieri E, Gion M, Molina R, eds. *Up Dating on Tumor Markers in Tissues and in Biological Fluids. Basic Aspects and Clinical Application*. Torino: Edizioni Minerva Medica, 1993. p. 399-412.
9. Marcillac I, Troalen F, Biart JM, et al. Free human chorionic gonadotropin beta subunit and gonadal and no gonadal neoplasms. *Cancer Res* 1992; 52: 3901-7.
10. Goodarzi MO, Van Herle AJ. Thyrotoxicosis in a male patient associated with excess human chorionic gonadotropin production by germ cell tumor. *Thyroid* 2000; 10: 611.
11. Von Eyben FE, Blaabjerg O, Petersen PH, et al. Serum lactate dehydrogenase isoenzyme I as a marker of testicular germ cell tumour. *J Urol* 1988; 140: 986-90.
12. 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.
13. von Eyben FE, Blaabjerg O, Hyltoft-Petersen P, et al. Serum lactate dehydrogenase isoenzyme I and prediction of death in patients with metastatic testicular germ cell tumors. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 38-44.
14. Pera MF, Blasco-Lafite MJ, Millis J. Cultured stem cells from human testicular teratomas: the nature of embryonal carcinoma and its comparison with two types of yolk sac carcinoma. *Int J Cancer* 1987; 40: 334-43.
15. Javadpour N. Significance of elevated serum alpha-fetoprotein in seminoma. *Cancer* 1980; 45: 2166-70.
16. Grigor KM. A new Classification of Germ Cell Tumours of the Testis. *Eur Urol* 1993; 23: 93-103.
17. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Lohrs U, et al. Prognostic factors in seminomas with special respect to HCG: results of a prospective multicenter study Seminoma Study Group. *Eur Urol* 1999; 36: 601-8.
18. Sesterhenn IA, Weiss RB, Mostofi FK, et al. Prognosis and other clinical correlates of pathologic review in stage I and II testicular carcinoma: a report from the testicular cancer intergroup study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 69-73.
19. JR Germà, X Garcia del Muro, P Maroto, 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. *Eur Urol* 2002; 42: 553-63.
20. Germà JR. Uso racional de los marcadores tumorales en los tumores germinales testiculares. En: Germà Lluch JR, ed. *Tumores Germinales del Testículo*. Barcelona: Editorial Doyma, 1991. p. 39-53.
21. Richardson RL, Schoumacker RA, Fer ML, et al. The unrecognized extragonadal cancer germ cell syndrome. *Ann Intern Med* 1981; 94: 181-96.
22. Saxman SB, Nichols CR, Foster RS, et al. The management of patients with clinical stage I nonseminomatous testicular tumors and persistently elevated serologic markers. *J Urol* 1996; 155: 587-9.
23. Germà JR, Begent RHJ, Bagshawe KD. Tumor marker levels and prognosis in malignant teratoma of the testis. *Br J Cancer* 1980; 42: 850-5.
24. Medical Research Council Working party on testicular tumours. Prognostic factors in advanced non-seminomatous germ-cell testicular tumours: results of a multicentre study. *Lancet* 1985; 1: 8-11.
25. Cullen M. Management of Stage I non-seminoma; Surveillance and chemotherapy. En: Horwich A ed. *Testicular Cancer. Investigation and Management*. London-New York-Tokyo-Melbourne-Madras: Chapman & Hall Medical, 1991. p. 149-66.
26. Mazumdar M, Bajorin DF, Bacik J, et al. Predicting outcome to chemotherapy in patients with germ cell tumors: the value of the rate of decline of human gonadotrophin and alpha-fetoprotein during therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2534-41.
27. Gerl A, Lamerz R, Clemm C, et al. Does serum tumor marker half-life complement pretreatment risk stratification in metastatic nonseminomatous germ cell tumors? *Clin Cancer Res* 1996; 2: 1565-70.
28. Murphy BA, Motzer RJ, Mazumdar M, et al. Serum tumor marker decline is an early predictor of treatment outcome in germ cell tumor patients treated with cisplatin and ifosfamide salvage chemotherapy. *Cancer* 1994; 73: 2520-6.
29. Stevens MJ, Norman AR, Dearnaley DP, et al. Prognostic significance of early serum tumor marker half-life in metastatic testicular teratoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 87-92.
30. de Wit R, Sylvester R, Tsitsa C, et al. Tumour marker concentration at the start of chemotherapy is a stronger predictor of treatment failure than marker half-life: a study in patients with disseminated non-seminomatous testicular cancer. *Br J Cancer* 1997; 75: 432-5.
31. de Wit R, Collette L, Sylvester R, et al. Serum alpha-fetoprotein surge after the initiation of chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer has an adverse prognostic significance. *Br J Cancer* 1998; 78: 1350-5.
32. Germà JR, Seguí MA, Climent MA, et al. Intensive Chemotherapy in Poor-Prognosis Nonseminomatous Germ Cell Tumors of the Testis. *Eur Urol* 1992; 21: 287-93.
33. Tonkins KS, Rustin GJS, Wignall B, et al. Successful treatment of patients in whom germ cell tumour masses enlarged on chemotherapy while their tumours markers decreased. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 1739-42.
34. Logothetis CJ, Samuels ML, Trinidad A, Johnson DE. The Growing teratoma syndrome. *Cancer* 1982; 50: 1629-35.
35. Germà JR. Tratamiento por estadios de los tumores germinales no seminomatosos. Experiencia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. En: Germà Lluch JR, ed. *Tumores germinales del testículo*. Barcelona: Editorial Doyma, 1991. p. 107-16.
36. Germà JR, Climent MA, Villavicencio H, et al. Treatment of Stage I Testicular Tumours. *Br J Urol* 1993; 71: 473-7.
37. Germà JR. Bleomycin in germ cell testicular tumors. En: Khour S, Kuss R, Murphy GP, Chatelain Ch, Karr JP, eds. *Testicular Cancer*. Alan R Liss Inc, 1985. p. 381-9.
38. Trigo JM, Taberero JM, Paz-Ares L, et al. Tumors markers at the time of recurrence in patients with germ cell tumor. *Cancer* 2000; 88: 162-8.
39. Norris MJ, Bosl G. Recognizing abnormal marker results that do not reflect disease in patients with germ cell tumors. *J Urol* 1983; 130: 796-801.
40. Vogelzang NJ, Lange PH, Goldman A, et al. Acute changes of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotrophin during induction chemotherapy of germ cell tumors. *Cancer Res* 1982; 42: 4855-9.
41. Germà JR, Arcusa A, Casamitjana R. False elevation of human chorionic gonadotrophin associated to iatrogenic hypogonadism in gonadal germ cell tumours. *Cancer* 1987; 60: 2489-93.
42. Kovcin VN, Jelic SB, Ivanovic SM, et al. Serum gonadotropin levels in patients with germ-cell tumors of the testis: interrelations, possible cross-reactions and interpretation of beta-HCG level. *Int J Biol Markers* 1997; 12: 55-60.
43. Germà JR, LLanos M, Taberero JM, Mora F. Spurious elevations of Alpha-fetoprotein associated with liver dysfunction in germ cell tumors. *Cancer* 1993; 72: 162-8.
44. Grem JL, Trump DL. Reversible increase in serum alpha-fetoprotein content associated with liver dysfunction during chemotherapy for seminoma. *J Clin Oncol* 1986; 4: 41-6.
45. Mora J, Gascón N, Taberero JM, et al. Alpha-fetoprotein-concanavalin A binding as a marker to discriminate between germ cell tumours and liver diseases. *Eur J Cancer* 1995; 33A: 2239-42.
46. Marrink J, Sleijfer DT, de Vries EGE, et al. Alpha-fetoprotein-lectin binding as a marker of tumour activity or liver damage. *Eur J Cancer* 1990; 26: 969-72.
47. Yoshida T, Nakamura S, Ohtake S, et al. Effect of Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Neutropenia Due to Chemotherapy for Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer* 1990; 66: 1904-9.
48. O'Reilly SM, Rustin GJS. Mismanagement of choriocarcinoma due to a false low HCG measurement. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3: 186.
49. Levavi H, Neri A, Bar J, et al. "Hook effect" in complete hydatiform molar pregnancy: a falsely low level of beta-HCG. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 720-1.

Tratamiento quirúrgico de los tumores de testículo de células germinales

G. CRUCEYRA BETRIU, V. MARTÍNEZ SILVA, V. GONZÁLEZ ROMOJARO, O. LEIVA GALVIS

Servicio de Urología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

RESUMEN

Las neoplasias testiculares constituyen los tumores sólidos más frecuentes en el varón joven. El papel que desempeña la cirugía en este tipo de cáncer ha experimentado un cambio a lo largo de las últimas décadas, debido fundamentalmente a la mejora en los métodos de imagen, a la consolidación de los marcadores biológicos y a la introducción de eficaces protocolos quimioterápicos. Sin embargo, continúa siendo una parte integral del abordaje multidisciplinar del cáncer de testículo. Tres son las modalidades de tratamiento quirúrgico: la orquiectomía radical, la linfadenectomía retroperitoneal y la cirugía de la masa residual. Exponemos una revisión de cada una de ellas, sus indicaciones actuales, así como nuestra experiencia.

PALABRAS CLAVE: Tumores testiculares. Tratamiento quirúrgico. Indicaciones.

ABSTRACT

Testicular neoplasms are the most common solid tumors among young men. Surgery in this field has experienced a change in its role in the last decades, since new image methods and efficient chemotherapy protocols have been developed. However, surgery is still an integral part of the multidisciplinary approach of this kind of tumor. Three are the surgery modalities: radical orchiectomy, retroperitoneal lymphadenectomy and surgery for residual masses. We review each of these modalities, its current role, and expose our experience.

KEY WORDS: Testicular tumors. Surgical treatment. Indications.

INTRODUCCIÓN

El cáncer testicular representa entre el 1 y el 2% del total de las neoplasias en varones, aumentando el porcentaje cuando nos referimos a población joven (entre 15 y 35 años), donde constituye el 28% del total de tumores (1). Las neoplasias que nacen de las células germinales son las más frecuentes, representando el 90-95% del total de los tumores de testículo primarios. En la última década se ha podido comprobar un aumento de su incidencia, particularmente en los países escandinavos. Asimismo, gracias a los avances en su tratamiento, se ha producido un incremento en la supervivencia de estos pacientes, de tal forma que en 1970 la mortalidad era mayor del 50% y en la actualidad es menor del 10%. La cirugía permanece como una parte integral en el tra-

tamiento de este tipo de neoplasias, sin embargo, la introducción de eficaces protocolos de quimioterapia (fundamentalmente el cisplatino en la década de los ochenta) y las mejoras en el estadiaje clínico, han alterado su papel en los últimos 20 años (2). El concepto de cirugía citorrreductora como primer gesto terapéutico ha quedado relegada y convertida en una cirugía de masas residuales tras un tratamiento con diferentes esquemas de poliquimioterapia. La actitud quirúrgica ante un tumor testicular de células germinales presenta tres variantes, en función del momento evolutivo de la enfermedad y del estadio tumoral. Estas tres variantes están constituidas por la orquiectomía radical, la linfadenectomía retroperitoneal y la cirugía de masa residual. En este artículo vamos a desarrollar estos tres tipos de tratamientos quirúrgicos y sus indicaciones

actuales, exponiendo los datos de la experiencia en el Hospital 12 de Octubre de Madrid en el tratamiento de este tipo de tumores entre los años 1976-2000. Las características generales de nuestra serie están resumidas en la tabla I.

TABLA I
ESTADÍSTICA GENERAL DE LA SERIE

Nº casos	220
Edad media	31,1 años
Periodo de estudio	1976-2000
<i>Histología</i>	
Seminoma	72 (32,7%)
T. mixtos	78 (35,4%)
Ca. embrionario	52 (23,6%)
Teratoma	11 (5%)
T. seno endodérmico	3 (1,3%)
Coriocarcinoma	2 (0,9%)
<i>Estadio clínico</i>	
Periodo 1976-1986:	
Estadio I:	30%
Estadio II:	32%
Estadio III:	38%
Periodo 1987-2000:	
Estadio I:	55%
Estadio II:	24%
Estadio III:	21%

ORQUIECTOMÍA RADICAL INGUINAL

La orquiectomía radical constituye el primer paso en el tratamiento de los pacientes diagnosticados de neoplasia testicular. La vía de abordaje debe realizarse siempre por vía inguinal, ya que la vía transescrotal se ha asociado a un mayor número de recidivas locales y metástasis en el sistema linfático inguinal, además de lesionar e interrumpir el estructurado sistema linfático regional. En las series históricas publicadas en la literatura el porcentaje de orquiectomías "contaminadas" varía entre el 4 y el 17% (3,4), siendo el índice de recidiva local entre el 2,9 y 11%. En nuestra serie encontramos 30 casos de orquiectomías contaminadas, lo que supone el 13,6% del total, correspondiendo todos ellos a orquiectomías realizadas en otros centros, en la década 1976-1986. Sólo un paciente presentó diseminación metastásica a ganglios linfáticos inguinales (5).

La vía de abordaje inguinal se realiza mediante una incisión oblicua de 5-7 cm paralela al ligamento inguinal. Tras abrir la aponeurosis del oblicuo mayor del abdomen nos encontramos con el conducto inguinal y el cordón espermático. Es fundamental el clam-

paje temprano del cordón cerca del orificio inguinal interno que evite la diseminación linfática o venosa retrógrada. A continuación realizamos una disección roma del testículo, traccionando el mismo hacia la herida, que, en ocasiones, cuando el tumor es muy grande, habrá que ampliar. Una vez extraído el teste se procede a la disección del cordón, identificando los vasos espermáticos y el conducto deferente, que se ligan por separado (2,5).

Como ya se ha comentado la orquiectomía debe ser el primer paso en el tratamiento del enfermo con cáncer testicular, sin embargo, ocasionalmente, éste es diagnosticado en estadios de la enfermedad muy avanzados y el paciente se encuentra muy sintomático, lo que hace primordial el tratamiento de la enfermedad sistémica con quimioterapia, quedando la orquiectomía relegada a un segundo tiempo. En estos casos existe cierta controversia si se debe realizar la orquiectomía radical cuando existe una remisión completa de las metástasis y los marcadores se han negativizado. La mayoría de los autores defienden que sí, ya que en las series publicadas se han comunicado hasta un 25% de piezas de orquiectomía con tumor viable (6).

En algunos casos muy seleccionados está justificada la realización de una orquiectomía parcial, fundamentalmente en pacientes con un solo testículo o tumor bilateral. El tamaño de la lesión debe ser menor de 2 cm y los márgenes quirúrgicos estar libres de neoplasia (2). Por supuesto es mandatario un seguimiento muy estrecho de estos enfermos.

LINFADENECTOMÍA RETROPERITONEAL

El abordaje del retroperitoneo en el tratamiento de los tumores se inició hace más de un siglo (Stinson, 1897; Roberts 1902), y comenzó a realizarse coincidiendo con los primeros estudios de la red de distribución linfática de los testículos (Most, 1898; Cuneo, 1901) (7). A lo largo de este último siglo la linfadenectomía retroperitoneal (LDRP) ha experimentado numerosos cambios en su técnica quirúrgica, fundamentalmente en lo que se refiere a los límites de la resección ganglionar, así como en sus indicaciones.

En la década de los sesenta y tras los estudios con linfografías podálica, testicular y funicular, se recomendó la mayor radicalidad posible en la intervención, ya que se consideraba como la única posibilidad de curación, y para ello se diseñaron verdaderos mapas de diseminación metastásica. Por lo tanto, la LDRP clásica conllevaba la resección de todo el tejido ganglionar comprendido entre los pilares del diafragma, los dos uréteres y la bifurcación de las arterias ilíacas en interna y externa. Esta técnica suponía una pérdida de eyaculación en prácticamente el 100% de los casos (8). Los esquemas de poli-quimioterapia disponibles hoy en día, la mejora en el estadiaje clínico (gracias fundamentalmente a la TAC), así como un mejor conocimiento de las vías de diseminación linfática retroperitoneal han permitido el desarrollo de técnicas de LDRP cada vez más "económicas", con una menor yatro-

genia sobre estos pacientes, que, recordemos, son en su mayoría jóvenes.

Así, los estudios de drenaje linfático mostraron que el primer escalón de diseminación linfática para los tumores testiculares derechos está localizado en el área interaortocava, seguido por ganglios precava y preaórticos sobre la gonadal. Para los tumores izquierdos la primera estación ganglionar se encuentra a nivel paraaórtico y preaórtico, seguido de ganglios interaortocava, sobre la vena renal izquierda (2). Se llegó a la conclusión que la diseminación contralateral es más frecuente en tumores derechos, siendo excepcional en neoplasias testiculares izquierdas. También se objetivó que las metástasis suprahiliares son poco comunes en tumores testiculares de bajo grado. Consecuentemente, la primera modificación fue el desarrollo de la LDRP bilateral infrahiliar, que suponía una tasa de mortalidad menor del 1% y acabó sustituyendo a la LDRP clásica suprahiliar.

Asimismo, se desarrollaron técnicas en las cuales la LDRP posea límites distintos según el tumor asentara en el lado izquierdo o el derecho. Así, la LDRP unilateral izquierda tenía como límite en la zona craneal el límite inferior de la arteria mesentérica superior, cara anterior de la aorta y cava por encima de los vasos renales, el límite lateral externo estaba situado en la cara interna del uréter izquierdo y por la cara anterior de la cava inferior en su zona medial. Caudalmente la disección se prolongaba a lo largo de los vasos ilíacos hasta el conducto inguinal interno izquierdo y hasta la bifurcación de la aorta en el lado derecho, respetando el tejido linfático por debajo de la arteria mesentérica inferior. Cuando el tumor asienta en el lado derecho, la LDRP unilateral tiene como límite superior el hilio renal derecho y la cara anterior de la cava y aorta por encima de los vasos renales. A nivel lateral, la disección se prolonga hasta el uréter en su límite externo y hasta la cara anterior de la aorta en su zona medial. Caudalmente la disección se amplía hasta el conducto inguinal, a lo largo de la arteria ilíaca externa y hasta la arteria mesentérica inferior en el lado izquierdo.

Una variante de esta técnica y que la sustituyó hasta la descripción de la LDRP con preservación de los nervios simpáticos, es la forma económica o reducida. En el caso de tumores izquierdos la técnica consiste en la extirpación del tejido linfático existente sobre el hilio renal izquierdo, descendiendo sobre la cara anterior de la aorta hasta llegar a la arteria mesentérica inferior sin sobrepasarla, extendiéndose como límite externo hasta el uréter izquierdo. Cuando el tumor asienta en el lado derecho, la LDRP económica tendrá como límite superior el hilio renal derecho y la cara anterior de la aorta y la cava por debajo de los vasos renales (debido al cruce de la circulación linfática hacia el lado contralateral), descendiendo en la zona interna hasta la arteria mesentérica inferior como en los tumores izquierdos, y sin embargo prolongando la exéresis sobre las áreas ilíacas derechas (7).

Un mejor conocimiento en la neuroanatomía de la eyaculación ha permitido desarrollar la LDRP con preservación de los nervios simpáticos. Hoy sabemos que la eyaculación anterógrada requiere la coordinación de tres eventos: a) cierre del cuello vesical; b) emisión seminal; y c) eyaculación. Los ganglios simpáticos paravertebrales, las fibras postganglionares simpáticas situadas entre T12 y L4 y su convergencia en el plexo hipogástrico constituyen los elementos nerviosos fundamentales en la preservación de la eyaculación anterógrada. La técnica de preservación de las fibras simpáticas persigue dos objetivos fundamentales: a) reseca todos los ganglios interaortocava e ipsilaterales entre los hilios renales y la bifurcación de las ilíacas comunes; y b) minimizar la disección contralateral, particularmente por debajo de la arteria mesentérica inferior (9). Así pues, los mayores éxitos en la preservación de la eyaculación anterógrada se consigue con la LDRP tipo *nerve-sparing*, donde las cadenas simpáticas, las fibras postganglionares simpáticas y el plexo hipogástrico son adecuadamente identificados, meticulosamente disecados y preservados. No obstante, conviene recordar que los márgenes de la resección nunca deben comprometerse con el fin de preservar la eyaculación anterógrada. La LDRP tipo *nerve-sparing* consigue conservar la función eyaculatoria en más del 95% de los casos.

En cuanto a otro tipo de complicaciones, se pueden producir linforrea y linfoceles, con porcentajes muy escasos si se dejan espacios sin cerrar del peritoneo posterior para que la linfa vertida se reabsorba en la cavidad peritoneal. En un 1% de los pacientes se producen obstrucciones intestinales a largo plazo por bridas posquirúrgicas. Otros efectos secundarios de la LDRP incluyen: atelectasia, íleo paralítico, ascitis, lesiones ureterales o vasculares, abscesos retroperitoneales, hemorragia, pancreatitis, tromboembolismo pulmonar, dehiscencia de suturas (10).

Existe un interés creciente en el papel que puede adoptar la LDRP por vía laparoscópica. Hoy por hoy en pacientes con estadio clínico I, después de una larga curva de aprendizaje, la LDRP laparoscópica supera a la cirugía abierta en cuanto a sangrado intraoperatorio, morbilidad postoperatoria y estancia hospitalaria (de dos a cinco días según las series) (11). Se trata de una técnica laboriosa, que debe realizarse siempre por cirujanos laparoscopistas expertos y con la posibilidad de inmediata conversión a cirugía abierta en casos de complicaciones o de no poder asegurar radicalidad oncológica por motivos técnicos. Es preciso un seguimiento más largo para poder determinar la posibilidad de recidiva tardía en pacientes sometidos a LDRP laparoscópica, habiéndose también especulado con la posibilidad de diseminación linfática facilitada por la presión del pneumoperitoneo (8). En cuanto al papel de la laparoscopia en estadios mayores o en casos de cirugía de masa residual, se ha comunicado una elevada tasa de conversión a cirugía abierta, así como una importante morbilidad. Por ello, en estos casos la vía laparoscópica no puede ser considerada de momento una modalidad terapéutica estándar.

INDICACIONES DE LA LDRP EN LOS TUMORES NO SEMINOMATOSOS

Existe una división transatlántica en cuanto al papel de la LDRP en el tratamiento de los tumores germinales de testículo. Así, en Estados Unidos este es el procedimiento estándar en aquellos pacientes con tumores no seminomatosos en estadio clínico I. Otras opciones son la vigilancia o bien la quimioterapia en aquellas neoplasias con mayor riesgo de recidiva, siendo estas las actitudes terapéuticas preferidas en la mayor parte de Europa (12). Los argumentos a favor de la LDRP para tumores no seminomatosos en estadio I son los siguientes: a) proporciona un estadiaje patológico del paciente, habida cuenta que el 30% de los pacientes con estadio clínico I son infraestadados (10), es decir, tras la LDRP los ganglios son positivos (estadio patológico II); b) es una técnica curativa en aquellos individuos con ganglios negativos en la LDRP (pN0) ya que menos del 10% de estos pacientes progresarán en otras localizaciones. Además, la posibilidad de recidiva en el retroperitoneo queda prácticamente eliminada con la LDRP; c) en manos de cirujanos expertos, la morbimortalidad asociada a este procedimiento es mínima, y con las técnicas de preservación de nervios simpáticos el porcentaje de conservación de la eyaculación anterógrada es muy alto (superior al 95% en la mayoría de las series). Hay que tener en cuenta que con este procedimiento disminuye la ansiedad que la vigilancia expectante produce en el paciente. Asimismo, se evita la problemática de no cumplir un seguimiento estricto, que incluso en países como Canadá, fue completado tan sólo por el 61 y el 35% de los pacientes durante el primer y segundo año respectivamente (13). Si bien la LDRP es más cara, a largo plazo los costes del necesario y exhaustivo seguimiento radiológico y analítico que deben seguir los pacientes en los que se adopta una actitud expectante superan a los de la LDRP.

La vigilancia expectante como alternativa a la LDRP se basa en el hecho de que el 70% de los pacientes en los cuales se lleva a cabo la linfadenectomía, esta revela ganglios negativos (pN0), con lo cual se somete a una intervención innecesaria a un número importante de individuos (14). Además, si estos pacientes en los cuales se decide la actitud expectante presentan algún tipo de recidiva, la respuesta a los actuales protocolos de quimioterapia es excelente. La identificación de factores pronósticos en el tumor primario ha permitido estratificar los pacientes según el riesgo de progresión. Así, la presencia de carcinoma embrionario y la invasión vascular en la pieza de orquiectomía se han mostrado como los principales predictores de recurrencia en varios estudios (15-17). Es en estos casos en los cuales el riesgo de recidiva es mayor, en los que se propugna el empleo de quimioterapia adyuvante (18).

Llegados a este punto hay que decir que las cifras de supervivencia tanto con la LDRP primaria, como con la vigilancia expectante más / menos quimioterapia adyuvante, son muy similares, entre el 96 y el

100% dependiendo de las series, no habiéndose observado diferencias estadísticamente significativas cuando se comparan ambos procedimientos en estos pacientes con tumores no seminomatosos en estadio I. Es por ello que la controversia persiste, y el objetivo, dadas las elevadas cifras de supervivencia obtenidas, debe ser proporcionar una mejor calidad de vida al paciente, disminuyendo la comorbilidad de la terapéutica elegida (14).

En cuanto al estadio clínico II, también existen dos posibilidades en su manejo, como son la LDRP y la quimioterapia. De nuevo los porcentajes de supervivencia con ambas modalidades son muy altos y sin diferencias significativas (19). Algunos pacientes requerirán ambos tipos de tratamiento, aunque la opción inicial haya sido la cirugía o bien la quimioterapia. Recordar, asimismo, que ganglios falsamente positivos pueden visualizarse en la TAC hasta en el 30% de los pacientes, los cuales recibirán tratamiento potencialmente innecesario (20). Sin embargo, la cirugía define adecuadamente la extensión de la enfermedad en el retroperitoneo y minimiza la posibilidad de exploraciones futuras. Por lo tanto, el desafío consiste en elegir el tratamiento inicial que tenga la mayor posibilidad de convertirse en curativo para el paciente y reducir su morbilidad asociada. Si la opción elegida es la LDRP, sabemos que los individuos con bajo volumen de enfermedad ganglionar tienen un menor riesgo de padecer diseminación sistémica oculta y por ello evitarán con mayor probabilidad quimioterapia adyuvante (21). Por consiguiente, el candidato ideal para llevar a cabo una LDRP es aquel con un estadio clínico IIA y algunos IIB, con enfermedad retroperitoneal ipsilateral y marcadores tumorales negativos (22). La presencia de adenopatías suprahiliares, retrocraurales, pélvicas o inguinales, o bien contralaterales, así como la existencia de marcadores elevados, implica una gran posibilidad de enfermedad irreseccable o metastásica, por ello en estos individuos la LDRP no debe ser la opción terapéutica elegida. Aquellos casos con resección incompleta de ganglios retroperitoneales afectos, deberán recibir 3 ó 4 ciclos de quimioterapia de apoyo (23).

En nuestra serie histórica hemos realizado 23 LDRP, correspondiendo dichas cirugías al periodo 1976-1986, ya que, en nuestro protocolo actual, al igual que en la mayoría de los países europeos, no se incluye la realización de una LDRP de estadiaje. En 17 casos (74%), la linfadenectomía fue bilateral y en los 6 restantes (26%) unilateral y económica. El análisis histológico de los ganglios extirpados nos mostró que en 8 pacientes no existía afectación metastásica, en 14 el tumor aislado en los ganglios retroperitoneales era igual al del foco primario testicular y en un caso se aisló un tumor diferente al original. Respecto a las complicaciones surgidas nos encontramos que aquellos pacientes a los que se les realizó una LDRP bilateral, todos ellos (17/17) presentaban una eyaculación retrógrada, observándose esta sólo en un paciente al que se le practicó una unilateral (1/6). Entre los otros tipos de complicaciones observadas, cabe destacar la aparición de un absceso de pared en un

paciente y una obstrucción intestinal tardía por bridas en otro. No se produjo en ningún caso linfocitos ni linforreas, siendo la tasa de mortalidad por la cirugía del 0% y el porcentaje de complicaciones, excluyendo la eyaculación retrógrada, del 8,7% (5).

CIRUGÍA DE LA MASA RESIDUAL

En las últimas décadas se ha abandonado el concepto de cirugía citoreductora en el tratamiento del cáncer testicular para convertirse en un tratamiento adyuvante tras la administración de quimioterapia. Esto se debe fundamentalmente a la existencia de eficaces protocolos basados en el empleo del cisplatino, que ha revolucionado desde la década de los 80 el enfoque terapéutico de estos pacientes. Este abordaje multidisciplinario de los tumores germinales de testículo en estadios avanzados ha permitido tasas de supervivencia del 70 al 80% en la mayoría de los casos.

Cuando persisten cifras de marcadores tumorales elevadas tras la administración de quimioterapia de primera línea, deberá considerarse que existe enfermedad tumoral activa, recomendándose en estos casos protocolos quimioterápicos de rescate. Existen pues dos grupos de pacientes subsidiarios de ser sometidos a una cirugía de la masa residual. El primero estaría formado por aquellos enfermos en los que se observa una remisión parcial tras una quimioterapia de primera línea. El segundo grupo estaría compuesto por aquellos pacientes que recidivaron tras una remisión completa con quimioterapia de primera línea y tras una quimioterapia de salvación se consigue una remisión parcial. Por lo tanto, el paciente estándar que va a someterse a una cirugía de masa residual es aquel que ha presentado una respuesta a la quimioterapia, con marcadores tumorales séricos negativos, pero persiste una masa residual, fundamentalmente localizada en el retroperitoneo (5). Los hallazgos histopatológicos de la masa residual se circunscriben a tres posibilidades: necrosis/fibrosis, teratoma maduro y tumor germinal viable, siendo la proporción clásica de cada uno de ellos de aproximadamente un tercio. No obstante, en las series más recientes dicha distribución ha variado, encontrando que el porcentaje de fibrosis/necrosis es del 40-45%, para el teratoma también es del 40% y las cifras de tumor viable descienden a un 15-20%, gracias a protocolos quimioterápicos cada vez más eficaces (24,25). Cuando analizamos la masa residual tras una quimioterapia de salvación, el resultado del examen anatomopatológico varía sustancialmente, siendo el porcentaje de tumor germinal viable del 50%, teratoma 40% y necrosis/fibrosis sólo el 10% (26).

Sin embargo, existe controversia sobre qué pacientes con masas residuales requieren tratamiento quirúrgico. Hoy por hoy no existe ninguna forma de predecir la histología de dicha masa residual, aunque la ausencia de teratoma en la pieza de orquiectomía hace improbable su presencia en el retroperitoneo (12). En el caso de los tumores seminomatosos la quimioterapia produce fibrosis en la mayor parte de los individuos, y por otra parte

se han descrito remisión de masas hasta 1 y 3 años después de haber concluido la quimioterapia. La presencia de células tumorales viables es muy variable según las series, aunque parece tener relación con el tamaño tumoral (27,28). Existe cierto consenso en que aquellas masas retroperitoneales mayores de 3 cm, tras la respuesta al tratamiento quimioterápico de un seminoma en estadio avanzado, deben ser resecaadas quirúrgicamente (29). En el caso de los tumores no seminomatosos la mayor parte de los centros están de acuerdo en que deben tratarse quirúrgicamente aquellas masas residuales postquimioterapia (12). Esto se basa en el hecho de que, como se ha comentado anteriormente, no hay métodos que nos permitan predecir la histología de la masa residual, a pesar de diversos estudios que han perseguido este objetivo (basados en hallazgos en la TAC, como tamaño de la masa, valores bajos de atenuación) (30). Así, el teratoma, que suele estar presente en un 40% de los casos, si no se extirpa puede malignizarse en un 6-8%, siendo los subtipos histológicos más frecuentes el sarcoma, particularmente el rabdomiosarcoma, y el carcinoma (31). Además, el teratoma puede crecer, dando lugar al *growing teratoma syndrome*, el cual se describirá posteriormente. Por supuesto, otro motivo fundamental para operar a estos pacientes no es otro que el 15-20% de casos en los cuales se encuentra tumor viable, aumentando su supervivencia si se añaden dos ciclos adicionales de quimioterapia tras la cirugía (32).

Dependiendo de la localización y tamaño de la masa residual, el abordaje quirúrgico se realizará mediante una vía abdominal, toraco-abdominal, torácica o cerebral. La cirugía se llevará a cabo 4-6 semanas después del último ciclo de quimioterapia, realizando de forma previa una nueva evaluación general del enfermo, intentando detectar efectos secundarios de la quimioterapia que pueden complicar la cirugía y el postoperatorio de dichos pacientes, tales como la mielosupresión, afectación de la función renal, hepática, pulmonar (tratamiento con bleomicina) (5). En la mayoría de los centros se prefiere la vía abdominal anterior para la cirugía de masas retroperitoneales. Sin embargo, en algunos casos la vía toraco-abdominal es preferible. Por ejemplo, aquellos pacientes con masas retrocrales (que suelen ser paraaórticas derechas), o bien que presenten metástasis pulmonares que deban ser resecaadas, permitiendo dicho abordaje su extirpación simultánea (33). A la hora de la cirugía, el criterio principal es el de conseguir una exéresis total de las masas, más que conseguir una linfadenectomía completa. En tumores de testículo derecho se explorarán los espacios paracava derecho e interaortocava, en los de testículo izquierdo se diseccionará el espacio paraaórtico izquierdo con ampliación a la región precava entre la arteria mesentérica superior y las renales. Los límites laterales de la disección son los uréteres. Se intentará obtener piezas con el mayor orden posible a medida que avanza la disección. Con la técnica de incidir y enrollar (*split and roll*), empleada en la LDRP primaria, se obtiene toda una tira con cada uno de los troncos linfáticos hasta alcanzar los hiliós renales, pero esto sólo es posible cuando las masas están bien enlazadas y

no son de gran volumen (34). En los últimos años se han ido imponiendo criterios de cirugía conservadora en pacientes seleccionados, con bajo volumen tumoral, con el objetivo de preservar la eyaculación anterógrada. Donohue y su grupo consideran que un 19,7% de masas residuales pueden tratarse con resecciones limitadas. De 40 pacientes con tumores metastáticos no seminomatosos que fueron sometidos a linfadenectomía limitada, el 20% presentaron recurrencia, pero ninguno en el retroperitoneo (35,36). Solsona comunica un 5,5% de recidiva retroperitoneal con cirugía conservadora (37). No obstante, debemos insistir en que los criterios oncológicos de la cirugía no deben verse comprometidos para preservar la eyaculación.

La presencia de metástasis cerebrales se produce fundamentalmente cuando el tumor primario es un coriocarcinoma. El nulo efecto de la quimioterapia a este nivel y la necesidad de una rápida actuación hacen de esta localización un problema independiente del resto. No se trataría, por lo tanto, de una cirugía de masa residual, sino de una cirugía sobre la masa tumoral en el momento de su diagnóstico. El tratamiento indicado sería la exéresis del tumor y la administración posterior de radioterapia craneal (5).

El síndrome del *growing teratoma* fue descrito en 1982 por Logothetis (38), debiendo cumplir los siguientes criterios: historia de tumor germinal no seminomatoso, aumento del tamaño de masas metastásicas retroperitoneales de aspecto quístico con marcadores tumorales normales postquimioterapia, y anatomía patológica de las masas una vez extirpadas de teratoma maduro quístico. Este tipo de crecimiento se asocia principalmente a teratoma maduro o tumor del seno endodérmico en el tumor primario. Se presenta entre el 1,9 y el 7,6% de los tumores no seminomatosos metastáticos, encontrándose en el retroperitoneo como localización más frecuente, seguido del pulmón. Dichas masas tumorales no responden a la quimioterapia ni a la radioterapia, siendo pues la cirugía la única opción curativa. La resección quirúrgica debe ser precoz y se halla indicada para evitar la degeneración maligna o la diseminación, así como para resolver complicaciones mecánicas abdominales compresivas como la hipertensión arterial por compresión arterial, hidronefrosis por afectación de la vía urinaria, compresión de la aorta o la cava. En estos casos la recidiva es frecuente, afectando aproximadamente a un 20% de los pacientes. La vía de abordaje suele ser toraco-abdominal, para tener un buen control de la enfermedad de la crura y el mediastino (39).

La mortalidad de la cirugía de la masa residual es menor del 1%. Un 20% presentan algún tipo de complicación, produciéndose el 93% de ellas cuando la masa es mayor de 5 cm (40). Las que afectan al pulmón suelen ser las más graves, siendo el distrés respiratorio del adulto la más frecuente, seguida de atelectasia, derrame pleural. El íleo paralítico es frecuente a los 3-4 días de la cirugía, y suele resolverse espontáneamente. La oclusión intestinal afecta al 1-5% de los pacientes y con relativa frecuencia requiere de solución quirúrgica. Otras complicaciones son el linfocele, lesiones vasculares, ureterales, tromboembolismo pulmonar.

En nuestra serie histórica hemos realizado 73 cirugías de masa residual en 63 pacientes (Tabla II). De estas, 62 fueron abdominales (Fig. 1) y 11 torácicas. La mayor parte de los tumores primarios correspondieron a estirpe no seminomatososa (91,6%). En cuanto a la histología de la masa residual fue de fibrosis/necrosis en un 32,8%, teratoma maduro en un 35,6% y tumor germinal en el 24,6% de los casos. Si consideramos únicamente el periodo 1990-2000, dicho porcentaje varía, al igual que en la mayoría de las series publicadas. Así, en dicho periodo, el porcentaje de fibrosis/necrosis es del 35%, teratoma maduro en un 47,5% y el de tumor germinal viable desciende a un 17,5%.

TABLA II
CIRUGÍA DE LA MASA RESIDUAL

<i>Número de cirugías:</i>	
Abdominal	62
Torácica	11
(73 cirugías en 63 pacientes)	
<i>Histología de CMR:</i>	
Fibrosis/Necrosis	24 (32,8%)
Teratoma maduro	26 (35,6%)
Tumor germinal	18 (24,6%)
Teratoma inmaduro	5 (6,8%)

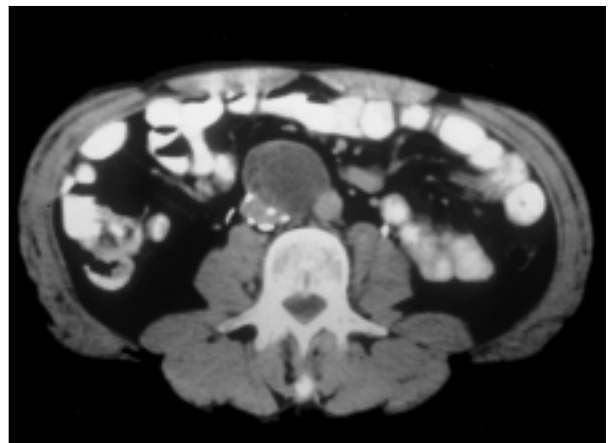


Fig. 1. Masa residual retroperitoneal en TAC.

CONCLUSIONES

La cirugía en el tratamiento del cáncer testicular es una parte fundamental del abordaje multidisciplinar de este tipo de tumores. A lo largo de las últimas décadas se ha producido un cambio en el papel de la cirugía en las neoplasias testiculares, pero continúa siendo la piedra angular sobre la que se cimientan los distintos protocolos terapéuticos. Así, el primer gesto terapéutico que se produce

cuando se diagnostica un tumor testicular, la orquiectomía radical, es curativo para muchos pacientes. Dicha orquiectomía debe realizarse por vía inguinal siempre, para evitar la contaminación escrotal y la diseminación a los ganglios linfáticos regionales. Respecto a la linfadenectomía retroperitoneal, ésta ha sufrido profundas transformaciones tanto en su extensión como en sus indicaciones. De hecho, en nuestro medio ha quedado relegada a favor de maniobras menos agresivas, gracias a las mejoras en los métodos de estadiaje clínico y al advenimiento de eficaces esquemas poliquimioterápicos. No obstante, continúa siendo en Estados Unidos un escalón fundamental en el manejo de los tumores no seminomatosos. Un mejor conocimiento de las vías de diseminación linfática del cáncer testicular y de la neuroanatomía de la eyaculación, ha permitido el desarrollo de técnicas conservadoras de LDRP, y por lo tanto una disminución de su morbimortalidad, siendo el porcentaje de preservación de la eyaculación anterógrada cercano al 100% en la mayoría de las series.

En cuanto a la cirugía de la masa residual, es un gesto necesario ante la imposibilidad de predecir la histolo-

gía de la misma, estando indicada cuando se produce una respuesta a la quimioterapia. Los protocolos quimioterápicos actuales han permitido una reducción en el tamaño de dichas masas, así como un cambio en la distribución de su histología, disminuyendo el porcentaje de tumor germinal viable. Este hecho ha sido constatado en nuestra serie histórica.

El abordaje laparoscópico del retroperitoneo va a ocupar un lugar predominante, en un futuro no muy lejano, en la cirugía de los tumores testiculares, debido a la experiencia que están adquiriendo cada vez más grupos y a la menor morbilidad asociada a este procedimiento.

CORRESPONDENCIA:

Guillermo Cruceyra Betriu
Pasaje del Saceral, 13
28034 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Swerdlow AJ. Epidemiology of testicular cancer. En: Raghavan D, Scher HI, Leibel SA, Lange PH, eds. Principles and Practice of Genitourinary Oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997. p. 643-52.
2. Sheinfeld J, Mckiernan J, Bosl GJ. Surgery of testicular tumors. En: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. Campbell's Urology. 8 ed. Philadelphia: Saunders Co 2002. p. 2920-44.
3. Capelouto CC, Clark PE, Ransil BJ, et al. A review of scrotal violation in testicular cancer. Is adjuvant local therapy necessary? J Urol 1995; 153: 981-5.
4. Leibovitch I, Baniel J, Foster RS, et al. The clinical implications of procedural deviations during orchietomy for nonseminomatous testis cancer. J Urol 1995; 154: 935-9.
5. Leiva O, Extramiana J. Tratamiento quirúrgico en los tumores testiculares de células germinales. Rev Cancer 1989; 3 (1): 22-7.
6. Simmonds PD, Mead GM, Lee AH, et al. Orchietomy after chemotherapy in patients with metastatic testicular cancer. Is it indicated? Cancer 1995; 75: 1018-24.
7. Leiva O, González-Romero V. Aspectos quirúrgicos del tratamiento del cáncer de testículo. II Curso de Avances en Urología. Ed. Lab. Alonga 1994.
8. Rubio Briones J, Solsona Narbon E. Tratamiento quirúrgico del tumor germinal de testículo estadio I. Arch Esp de Urol 2000; 53 (6): 491-9.
9. Sheinfeld J, Herr HW. Role of surgery in management of germ cell tumor. Semin Oncol 1998; 25: 203-9.
10. Preiner JI, Jewett M. Role for retroperitoneal lymphadenectomy for testis cancer. Curr Opin Urol 1999; 9 (3): 205-8.
11. Hernández Fernández C, Castaño González I, Escribano Patiño G, et al. Linfadenectomía laparoscópica en el tratamiento de los tumores germinales no seminomatosos estadio I. Arch Esp de Urol 2000; 53 (6): 500-4.
12. Christmas T, Mannion E, Bower M. The current role of surgery in the management of residual disease. Curr Opin Urol 1999; 9 (5): 439-42.
13. Sternberg CN. The management of stage I testis cancer. Urol Clin North Am 1998; 25: 435.
14. Spermon JR, Roeleveld TA, Van Der Poel HG, et al. Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in stage I nonseminomatous germ cell tumors. Urology 2002; 59 (6): 923-9.
15. Moul JW, Mccarthy WF, Fernades Z, et al. Percentage of embryonal carcinoma and of vascular invasion predicts pathological stage in clinical stage I nonseminomatous testicular cancer. Cancer Res 1994; 54: 362-4.
16. Sogani PC, Perroti M, Herr HW, et al. Clinical stage I testis cancer: long-term outcome of patients on surveillance. J Urol 1998; 159: 855-8.
17. Ayala AG, Ro JY. Testicular tumors: clinically relevant histological findings. Semin Urol Oncol 1998; 16: 72-81.
18. Hendry WF, Norman A, Nicholls J, et al. Abdominal relapse in stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis managed by surveillance or with adjuvant chemotherapy. BJU Int 2000; 86: 89-93.
19. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, et al. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Eur Urol 2000; 37: 582-94.
20. Sternberg CN. Role of primary chemotherapy in stage I and low-volume stage II nonseminomatous germ-cell testis tumors. Urol Clin North Am 1993; 20: 93-116.
21. Socinski MA, Garnick MV, Stomper PC, et al. Stage II nonseminomatous germ cell tumor of the testis: an analysis of treatment options in patients with low volume retroperitoneal disease. J Urol 1988; 140: 1437-41.
22. Bosl G, Bajorin D, Sheinfeld J, et al. Cancer of the testis. En De Vita V, Hellman S, Rosenberg S (editores): Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: JB Lippincott, 2000. p. 1491-518.
23. Motzer RJ, Bosl GJ. Role of adjuvant chemotherapy in patients with stage II nonseminomatous germ-cell tumors. Urol Clin North Am 1993; 20: 111-6.
24. Donohue JP, Leibovitch I, Foster RS, et al. Integration of surgery and systemic therapy: Results and principles of integration. Semin Urol Oncol 1998; 16: 65-71.

25. Steyeberg EW, Gerl A, Fossa SD, et al. Validity of predictions of residual retroperitoneal mass histology in nonseminomatous testicular cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 269-74.
26. Fox EP, Weathers TD, Williams SD, et al. Outcome analysis for patients with persistent nonteratomatous germ cell tumor in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissections. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1294-9.
27. Motser RJ. Advanced seminoma: the role of chemotherapy of adjunctive surgery. *Ann Int Med* 1988; 108: 513.
28. Shutz S. Management of postchemotherapy residual mass in patients with advanced seminoma. Indiana University experience. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1497.
29. Gospodarowicz MK, Sturgeon JFG, Jewett MAS. Early stage and advanced seminoma: role of radiation therapy, surgery and chemotherapy. *Semin Oncol* 1998; 25: 160-73.
30. Stomper PC, Jochelson MS, Garnick MB, et al. Residual abdominal masses after chemotherapy for nonseminomatous testicular cancer: Correlation of CT and histology. *Am J Roentgenol* 1985; 145: 743-6.
31. Little JS, Foster RS, Ulbright TM, et al. Unusual neoplasms detected in testis cancer patients undergoing postchemotherapy retroperitoneal lymphadenectomy. *J Urol* 1994; 152: 1144-9.
32. Toner GC, Panicek DM, Heelan RT, et al. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: Recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1683-94.
33. Christmas TJ, Doherty AP, Rustin GJS, et al. Excision of residual masses of metastatic germ cell tumours after chemotherapy: the role of extraperitoneal surgical approaches. *Br J Urol* 1998; 81: 301-8.
34. Sánchez Martín FM. Cirugía de la masa residual retroperitoneal. *Arch Esp de Urol* 2000; 53 (6): 535-46.
35. Coogan CL, Hejase MJ, Wahle GR, et al. Nerve sparing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for advanced testicular cancer. *J Urol* 1996; 156: 1656.
36. Aprikian AG, Herr HW, Bajorin DF, et al. Resection of post-chemotherapy residual masses and limited retroperitoneal lymphadenectomy in patients with metastatic testicular nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer* 1994; 15 (74): 1329.s
37. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, et al. Preservation of antegrade ejaculation in retroperitoneal lymphadenectomy due to residual masses after primary chemotherapy for testicular carcinoma. *Eur Urol* 1994; 25: 199.
38. Logothetis CJ, Samuels ML, Trinidad A, et al. The growing teratoma syndrome. *Cancer* 1982; 50: 1629.
39. Ponce De León Roca J, Villavicencio Mavrich H. Síndrome del "Growing teratoma". *Arch Esp de Urol* 2000; 52 (6): 547-52.
40. Baniel J, Foster RS, Rowland RG, et al. Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 1995; 153: 976.

Manejo de los tumores germinales testiculares en estadio precoz

J. SASTRE, B. LOBOFF, M.R. ALFONSO, E. DÍAZ-RUBIO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

RESUMEN

Las neoplasias germinales testiculares diagnosticadas en estadio precoz (estadio I), con un manejo diagnóstico y terapéutico adecuado, tienen una probabilidad de cura próxima al 100% de los casos. El 35% de los casos son de extirpe seminoma y en el 65% no seminoma. La orquiectomía inguinal reglada es la base del tratamiento. Las tasas de recidiva tras la orquiectomía son del 30% en los no seminomas y del 20% en los seminomas. La radioterapia retroperitoneal en los seminomas y la linfadenectomía retroperitoneal en los no seminomas han sido práctica estándar hasta fechas muy recientes, para reducir el riesgo de recidiva. Sin embargo, la preocupación por el sobretratamiento de pacientes y los efectos tardíos de estos tratamientos complementarios han llevado en los últimos años a una actitud de vigilancia exhaustiva, con rescate mediante quimioterapia sistémica en los casos de recidiva, obteniendo los mismos resultados de supervivencia y evitando el sobretratamiento de pacientes. Los estudios de factores pronóstico para la recidiva en los pacientes en vigilancia han permitido diferenciar subgrupos de mal pronóstico. La invasión vascular y el porcentaje de carcinoma embrionario en los no seminomas y el tamaño >4 cm y/o invasión de la *rete testis* en los seminomas definen subgrupos pronósticos cuya probabilidad de recidiva se incrementa hasta el 50% de los casos. En estos subgrupos de pacientes, la administración de 2 ciclos de BEP en el no seminoma y 2 ciclos de carboplatino en los seminomas ha demostrado reducir la tasa de recidivas por debajo del 5%, con una supervivencia global cercana al 100%, con mínima toxicidad aguda y sin secuelas tardías. Por ello, hoy día pueden constituir una alternativa válida para pacientes de mal pronóstico.

PALABRAS CLAVE: Tumores germinales. Observación. Quimioterapia adyuvante.

INTRODUCCIÓN

Los tumores testiculares de células germinales (TGT) representan aproximadamente el 1% de todas las

ABSTRACT

Stage I germ cell tumours represent a subgroup of patients, in which an adequate management yield to almost 100% overall survival rate. At diagnosis, 35% are classified as seminoma and 65% as non-seminomatous tumours. Orchiectomy stands for the main therapeutic approach. Relapses occur in approximately 30% and 20% of non-seminomatous of seminoma respectively. Until recently, after orchidectomy, retroperitoneal lymph node dissection has been considered as the standard treatment for nonseminomatous stage I tumours, and irradiation to the ipsilateral pelvic and para-aortic nodes was the standart therapy for patients with stage I seminoma. However, the risk of late toxicities as well as the fact that two thirds of patiens are overtreated has prompted recently to consider a close surveillance and identification of risk factors as an alternative. Vascular invasion and percentage of embryonal carcinoma in non seminomatous, and tumor size >4 cm and/or rete testis invasion in seminoma have been found as independent risk factors for relapse, and the presence of these parameters may improve the risk of recurrence up to 50%. In these high-risk subgroup of patients, some studies of adjuvant chemotherapy with 2 cycles of BEP in nonseminomatous or 2 courses of carboplatin as monotherapy in seminoma have demonstrated more than 95% of relapse-free survival without acute life-threatening toxicities and late sequelae. For those reasons, adjuvant chemotherapy could be consider as a valid alternative to close observation in high-risk patients.

KEY WORDS: Germ cell tumours. Surveillance. Adjuvant chemotherapy.

neoplasias en varones. Sin embargo, entre los 15 y 34 años de edad, constituyen el grupo de tumores sólidos más frecuente (30%), y en la mayoría de los casos son curables (90%) (1).

Su etiología es desconocida, pero existen una serie de factores de riesgo que se han implicado en su desarrollo como son la criptorquidia, síndromes de Down y Klinefelter, traumatismos locales, atrofia testicular secundaria a infecciones o agresiones químicas, vida sedentaria y estados de inmunosupresión relacionados con infecciones por VIH y trasplantados renales.

El 95% de los tumores que se desarrollan en el testículo son de estirpe germinal, clasificándose en dos grandes grupos dependiendo de las características histológicas:

—Seminomas: constituyen el 40% de los casos (por definición los niveles de alfafetoproteína deben ser normales).

—No seminoma: constituyen un 60%. Según el tipo celular se distinguen en carcinomas embrionarios, teratomas, tumores del seno endodérmico y coriocarcinomas.

Datos recientes obtenidos en nuestro país a partir del análisis de 1.490 pacientes con TGT (2) tratados en 55 centros pertenecientes al Grupo Español de Tumores Germinales revelan una distribución epidemiológica similar a la del resto de países. Cabe destacar una incidencia algo más baja de seminoma (35%) y el retraso en el diagnóstico, con un 20% de pacientes que son diagnosticados 6 meses después de comenzar los síntomas.

El diagnóstico precoz tiene gran importancia pronóstica. Se trata de tumores que se presentan en población joven, con un incremento en su incidencia en los últimos años, curables en más de un 95% en estadios limitados y existe una clara relación entre el retraso en el diagnóstico y el estadio avanzado. Para realizar un manejo adecuado de estos pacientes, resulta fundamental una correcta estadificación y clasificación de los mismos desde el punto de vista pronóstico, de tal forma que se garantice el mejor tratamiento en cada situación de riesgo y por otro lado se evite el sobretratamiento. Para ello las clasificaciones más utilizadas son la del *Hospital Royal Marsden de Londres* (Tabla I) y la clasificación pronóstica del *International*

TABLA I

CLASIFICACIÓN DEL *HOSPITAL ROYAL MARSDEN* DE LONDRES PARA LOS TUMORES GERMINALES TESTICULARES

<i>Estadio I:</i> Afectación testicular sólo. No evidencia de metástasis
<i>Estadio II:</i> Afectación ganglionar infradiaphragmática
IIA: diámetro máximo de 2 cm
IIB: diámetro entre 2-5 cm
IIC: diámetro superior a 5 cm
<i>Estadio III:</i> Afectación ganglionar supra e infradiaphragmática. No existe evidencia de metástasis extralinfáticas.
A, B y C como estadio II
<i>Estadio IV:</i> Metástasis extralinfáticas
Enfermedad abdominal: 0 no ganglios. A, B y C igual que II
Metástasis pulmonares: L1 menos de 3 y menores de 2 cm
L2 más de 3 y menores de 2 cm
L3 mayor de 2 cm

Germ-Cell Consensus Cancer Group (IGCCCCG) que se ha desarrollado para pacientes con enfermedad avanzada.

La actitud a seguir en los pacientes con TGT limitados al testículo no está exenta de controversia. La resección completa de la tumoración mediante orquiectomía reglada por vía inguinal previa obliteración del paquete vascular, constituye de forma inequívoca la primera maniobra terapéutica a realizar, permitiendo por otro lado un diagnóstico histológico definitivo. A partir de aquí, la conducta más apropiada en cada paciente va a depender de la histología del tumor y de los factores pronósticos.

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL SEMINOMA

La mayoría de los TGT tipo seminoma se diagnostican en estadio I (60-80%), sin evidencia de diseminación ganglionar ni visceral. Tras la cirugía, la tasa de recaídas está entre un 10-20% debido a la presencia enfermedad ganglionar oculta al diagnóstico (fundamentalmente a nivel paraaórtico). En la mayoría de los casos se producen dentro del primer año, aunque son posibles las recaídas tardías (3).

El patrón de diseminación linfático de este tumor, así como su sensibilidad a la radiación, ha hecho que durante los últimos 30 años la radioterapia retroperitoneal haya sido considerada el tratamiento adyuvante estándar para evitar las recaídas en el seminoma estadio I. Con esta estrategia se consiguen tasas de curación superiores al 95% (4-6). Las dosis de radiación recomendadas se sitúan entre los 25-40 Gy en 15-20 fracciones sobre las cadenas retroperitoneales bilaterales y pélvicas ipsilaterales.

Sin embargo, es bien conocido, que con esta actitud muchos de los pacientes reciben un tratamiento innecesario que no está exento de efectos secundarios, a pesar de que se administren dosis bajas. A corto plazo la radioterapia puede desencadenar o exacerbar una enfermedad ulcerosa gastroduodenal e inducir azoospermia y, por otra parte, parece existir un incremento significativo de desarrollo de segundas neoplasias en el campo de irradiación (7,8). Por este motivo, se han investigado otras opciones terapéuticas, incluyendo el seguimiento y la quimioterapia adyuvante.

El éxito del seguimiento como opción terapéutica en los tumores no seminomatosos estadio I junto con el desarrollo de la quimioterapia basada en combinaciones con platino para el rescate y curación de los pacientes que presentan una recaída tras la cirugía, ha hecho que se hayan realizado estudios sobre el seguimiento como posibilidad terapéutica en el seminoma estadio I. Durante los últimos 20 años se han realizado numerosos ensayos prospectivos no randomizados analizando los factores pronósticos de recaída, de tal forma que se pudieran identificar aquellos pacientes con bajo riesgo. El primer estudio que demostró la importancia del tamaño tumoral como factor pronóstico fue el *Danish Testicular Carcinoma Study Group* (DATECA) (9), que en un análisis multivariante demostró que el tamaño tumoral era el único factor predictivo estadísticamente significativo para la recaída. Por otro lado, en el *Royal Marsden Hospital*, 103 pacientes fueron sometidos a seguimiento tras la orquiec-

tomía, observando que la invasión vascular o linfática era el único factor significativo de mal pronóstico para la recidiva (10). Un análisis multivariante realizado sobre un total de 638 pacientes con seminoma estadio I procedentes del *Princess Margaret Hospital, Danish Testicular Cancer Study Group, Royal Marsden y Royal London Hospital*, con una mediana de seguimineto de 7 años, ha mostrado que el tamaño tumoral (> 4 cm *versus* < 4 cm) y la invasión de la rete testis son los principales factores pronósticos adversos (11). Con esta estrategia se consiguen tasas de curación por encima del 95%, rescatando con quimioterapia a los pacientes que recaen tras la cirugía y evitando la morbilidad asociada a la irradiación pélvica y retroperitoneal y el sobretratamiento de más de un 80% de pacientes que nunca recaerán (12,13).

Aunque la vigilancia tras la cirugía es una buena opción, se debe de garantizar la viabilidad de dicho seguimiento. Se debe tener en cuenta que aunque la mayor parte de las recaídas se producirán en el primer año tras la cirugía, no son infrecuentes las recaídas tardías. Por otro lado, el estrés psicológico que sufre el paciente con las visitas tan frecuentes y el elevado coste de las pruebas, ha llevado a la valoración de la quimioterapia adyuvante como una alternativa para pacientes de alto riesgo.

Como se ha comentado, la experiencia en el seguimiento de este tipo de tumores ha permitido identificar los factores pronósticos que predicen un mayor riesgo de recaída (tamaño tumoral e invasión de la rete testis). Diversos estudios han mostrado la utilidad de la quimioterapia en los tumores de alto riesgo (14-16). Más de 250 pacientes, en diversos estudios, recibieron tras la cirugía 1 ó 2 ciclos de carboplatino o cisplatino, con unas tasas de supervivencia global e intervalo libre de progresión cercanas al 100%. El carboplatino es menos tóxico que el cisplatino, produciendo menor toxicidad renal, neuropatía y ototoxicidad, siendo la mielosupresión, particularmente la trombopenia, la toxicidad limitante de dosis. Es por esta razón, por lo que está siendo utilizado como agente único como alternativa a la radioterapia en el tratamiento adyuvante.

Recientemente se han publicado los resultados de un protocolo de tratamiento elaborado por el Grupo Español de Tumores Germinales, en el que sólo los pacientes con seminoma estadio I de alto riesgo (determinado por invasión vascular y/o pT≥2) recibían tratamiento adyuvante con 2 ciclos de carboplatino, mientras que el resto

eran sometidos a seguimiento estricto. Los objetivos de este estudio eran definir el porcentaje de pacientes que requieren quimioterapia adyuvante, la tasa de recaída en ambos grupos, así como la supervivencia global y el intervalo libre de enfermedad (17). Entre 1994 y 1999, un total de 203 pacientes se incluyeron en el estudio. Los resultados de esta política dual mostraron, que con dichos criterios de mal pronóstico, un 30% de los seminomas serían considerados de alto riesgo. Con una mediana de seguimiento de 52 meses, 2 pacientes (3,3%) de los tratados con carboplatino recidivaron, mientras que las recaídas en el grupo de bajo riesgo en seguimiento supusieron un 16,1% de los pacientes. La supervivencia actuarial a 5 años fue del 96,7% para el total de la población a estudio. Las principales conclusiones fueron que 2 ciclos de carboplatino pueden ser una alternativa válida para el subgrupo de pacientes de alto riesgo, y por otra parte, que los factores de riesgo definidos en el estudio no representan probablemente al subgrupo de alto riesgo, ya que la tasa de recidivas del grupo de seguimiento es muy similar a la que se observa en pacientes en estadio I no seleccionados. No se encontraron factores predictivos de recidiva en el subgrupo de seguimiento. En el momento actual, se está llevando a cabo una política dual de similares características, en la que el grupo de alto riesgo viene definido por el tamaño tumoral > 4 cm y/o invasión de la rete testis.

En conclusión, todos aquellos pacientes que se consideren de alto riesgo, la administración de quimioterapia adyuvante puede constituir una alternativa al seguimiento estricto, especialmente para aquellos pacientes con dificultades para la realización del mismo. Por otro lado, una mejor definición de los factores de riesgo mejoraría la selección de pacientes y disminuiría la tasa de recaídas en los casos en los que se decidiera seguimiento.

Con respecto al protocolo de seguimiento a realizar, se debe basar en la determinación periódica de marcadores tumorales, radiografía de tórax y CT toracoabdominal. Se debe de tener en cuenta que aunque la mayoría de las recaídas se producen en el primer año, no son infrecuentes las recaídas tardías. Por este motivo se debe de garantizar la viabilidad de dicho seguimiento a largo plazo. En caso de no poder asegurarse, se debe de optar por un tratamiento adyuvante, ya sea por negativa del paciente o por falta de infraestructura (Tabla II y III).

TABLA II

ESQUEMA DE SEGUIMIENTO DEL GRUPO GERMINAL (GG) PARA PACIENTES CON SEMINOMA ESTADIO I TRATAMIENTO SÓLO CON ORQUIECTOMÍA

	1 ^{er} y 2 ^o año	3 ^{er} año	4 ^o y 5 ^o año	≥ 6 años
Anamnesis	Cuatrimestral	Semestral	Semestral	Anual
Exploración física	Cuatrimestral	Semestral	Semestral	Anual
Hemograma/bioquímica	Anual	Anual	Anual	Anual
Beta-HCG y LDH	Cuatrimestral	Semestral	Semestral	Anual
Rx tórax	Cuatrimestral	Semestral	Semestral	-
TAC abdómino-pélvico	Cuatrimestral	Semestral	Anual	-
ECO testicular		Cada 3 años		

TABLA III

ESQUEMA DE SEGUIMIENTO DEL GRUPO GERMINAL (GG) PARA PACIENTES CON SEMINOMA ESTADIO I TRATADOS CON QUIMIO O RADIOTERAPIA

	1 ^{er} año	2 ^o -5 ^o año	≥ 6 años
Anamnesis	Cuatrimestral	Semestral	Anual
Exploración física	Cuatrimestral	Semestral	Anual
Hemograma/bioquímica	Anual	Anual	Anual
Beta-HCG y LDH	Cuatrimestral	Semestral	Anual
Rx tórax	Cuatrimestral	Semestral	-
TAC abdomino-pélvico	Semestral	Anual	-
ECO testicular		Cada 3 años	

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE TGT NO SEMINOMATOSO

Alrededor de un 40-50% de pacientes con histología no seminomatosa (TCGNS) son diagnosticados en estadio I. Hasta la década de los 80 el tratamiento convencional consistía en la realización de una orquiectomía por vía inguinal seguida de linfadenectomía retroperitoneal (en la mayoría de los países occidentales) o radioterapia paraaórtica y pélvica ipsilateral, dado el patrón de diseminación linfática de estos tumores (18-21). Sin embargo, diversos factores tales como el sobretratamiento del 70-80% de los casos, complicaciones como la eyaculación retrógrada o la enteritis rádica, la mala tolerancia a una probable quimioterapia de rescate tras administrar radioterapia, la mejoría en las técnicas diagnósticas y fundamentalmente el desarrollo de los esquemas de quimioterapia basados en cisplatino, han provocado un cambio de actitud en las últimas décadas. La vigilancia estricta, planteando la quimioterapia como tratamiento ante el primer signo de recaída consigue tasas de curación próximas al 100%. Tras la orquiectomía, la tasa de recaída es alrededor de un 30% en todas las series, disminuyendo al 10% si se realiza linfadenectomía retroperitoneal y no se evidencia afectación ganglionar en el estudio histológico. Sin embargo, en el momento de la disección ganglionar retroperitoneal (con preservación de las fibras simpáticas postgangliónicas para evitar el problema de la eyaculación retrógrada) sólo entre un 10-25% de pacientes tienen afectación, por lo que el resto de pacientes estarían siendo sometidos a un procedimiento invasivo sin aparente beneficio (22). Esta cirugía no garantiza que un paciente no recidive, y los porcentajes de conservación de la fertilidad dependen de la habilidad y experiencia del cirujano (2-7% de eyaculación retrógrada) (23). Por otro lado, no evita el seguimiento posterior de la recidiva ya que, en un 12% la recaída se produce fuera del retroperitoneo. En los últimos años ha aparecido la laparoscopia como alternativa quirúrgica con unos resultados iniciales aceptables, aunque se trata de estudios con un número escaso de pacientes y con un seguimiento corto (24). Mediante nuevas técnicas radiológicas se han intentado delimitar los criterios clínicos del estadio I, a pesar de lo cual, un 42% de los pacientes se realizarían linfadenectomías sin hallar patología tumoral.

La conducta de vigilancia se ajusta bien a los TCGNS estadio I, porque la mayoría producen marcadores tumorales y la mayor parte de recidivas tienen lugar durante los 2 primeros años después de la orquiectomía. Las localiza-

ciones más frecuentes de recaída son los ganglios linfáticos retroperitoneales y el pulmón, y en un 20-30% se puede producir una elevación de marcadores sin ninguna localización aparente de la enfermedad. Sin embargo, una actitud de vigilancia requiere una importante motivación por parte del paciente, ya que existe el riesgo de que los pacientes que no sigan el control se presenten con una enfermedad de gran volumen y de difícil rescate.

Fundamentalmente a lo largo de la década de los 90, numerosos estudios de seguimiento en pacientes con TCGNS estadio I han evaluado diferentes parámetros de riesgo de recidiva (25-33) (Tabla IV). La invasión vascular (venosa y/o linfática) es el factor de riesgo más ampliamente aceptado. El porcentaje de carcinoma embrionario, la ausencia de subtipo histológico *yolk sac*, la presencia de células indiferenciadas y la existencia de un alto índice proliferativo (Ki 67 > 70%) han sido otros factores asociados a alto riesgo de recidiva (25-33). El establecimiento de subgrupos pronóstico basados en estos factores de riesgo permitiría reducir el sobretratamiento de muchos pacientes. No obstante, el riesgo de recidiva de pacientes con presencia de invasión vascular, carcinoma embrionario >50% y presencia de alto índice proliferativo, es del 65% lo que significaría, en el mejor de los casos, un sobretratamiento del 35% de los pacientes en estadio I (33). La posibilidad de rescate quimioterápico en más del 95% de los casos de recidiva justifica para algunos autores el realizar política de seguimiento estricto en todos los pacientes con TCGNS estadio I. Es preciso por tanto, la evaluación de otros parámetros que nos permitan en el futuro incrementar el valor predictivo positivo de los subgrupos pronósticos. Por el contrario, hay un mayor consenso en considerar que los pacientes que no presentan ningún factor de mal pronóstico tienen un riesgo de recidiva inferior al 15%, y por tanto no se justifica una actitud diferente a la vigilancia periódica.

Recientes estudios han evaluado el papel de la quimioterapia adyuvante en pacientes de alto riesgo demostrando porcentajes elevados de supervivencia libre de enfermedad. El estudio de Pont y cols. incluyó 42 pacientes que reciben dos ciclos BEP por presentar invasión vascular como único factor de riesgo. Con una mediana de seguimiento de 79 meses, dos de los pacientes presentaron recaída y se produjo una muerte por resistencia al tratamiento (34). Existen otros dos estudios, que incluyen un número escaso de pacientes, con tasas de recaída similares y no presentando toxicidad a largo plazo debido a la quimioterapia (35,36).

TABLA IV
ESTUDIOS DE FACTORES PRONÓSTICOS EN TGNS ESTADIO I

<i>Autor</i>	<i>Ausencia yolk sac</i>	<i>Estadio T</i>	<i>Tumor indiferenciado</i>	<i>Invasión vascular</i>	<i>% Carcinoma embrionario</i>	<i>Índice proliferativo</i>
Freedman	+		+	+		
Klepp	+			+		
Read	+		+	+		
Moul				+	+	
Nicolai		+		+	+	
Gels				+		
Heidenreich				+	+	
Leibovitch				+	+	+
Albers				+	+	+

TABLA V
ESQUEMA DE SEGUIMIENTO DEL GRUPO GERMINAL PARA PACIENTES CON TGT NO SEMINOMATOSO
TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

	<i>1^{er} año</i>	<i>2^o año</i>	<i>3^{er} año</i>	<i>4^o-5^o año</i>	<i>>5 años</i>
Anamnesis	Bimensual	Trimestral	Semestral	Anual	Anual
Exp. Física	Bimensual	Trimestral	Semestral	Anual	Anual
Hemograma/BQ	Anual	Anual	Anual	Anual	Anual
Beta-HCG y AFP	Bimensual	Trimestral	Semestral	Anual	Anual
Rx tórax	Bimensual	Trimestral	Semestral	Anual	-
Tac abdómino-pélvico	c/ 4 meses	Semestral	Anual	Anual	-
ECO testicular		Cada 3 años			

TABLA VI
ESQUEMA DE SEGUIMIENTO DEL GRUPO GERMINAL PARA PACIENTES CON TGT NO SEMINOMATOSO
SOMETIDOS A ORQUIECTOMÍA ÚNICAMENTE

	<i>1^{er} año</i>	<i>2^o año</i>	<i>3^{er} año</i>	<i>4^o-5^o año</i>	<i>>5 años</i>
Anamnesis	Bimensual	Bimensual	c/ 4 meses	Semestral	Anual
Exp. Física	Bimensual	Bimensual	c/ 4 meses	Semestral	Anual
Hemograma/BQ	Anual	Anual	Anual	Anual	Anual
Beta-HCG y AFP	Bimensual	Bimensual	c/ 4 meses	Semestral	Anual
Rx tórax	Bimensual	Bimensual	c/ 4 meses	Semestral	sólo 5 ^o año
TAC abdominal	Bimensual	c/ 4 meses	c/ 4 meses	Semestral	Sólo 5 ^o año
	4 primeros meses c/ 4 meses el resto del año				
ECO testicular		Cada 3 años			

Un estudio prospectivo realizado por *United Kingdom Medical Research Council* (37), evalúa la eficacia y la toxicidad a largo plazo de la quimioterapia adyuvante en los tumores de alto riesgo (aquellos con una tasa de recaída superior al 50%). Se incluyeron 114 pacientes con estas características que recibieron dos ciclos de BEP (cisplatino 100 mg/m², bleomicina 30 mg/ semana x 3 y etopósido 120 mg/m² x 3 días, cada tres semanas). Con una mediana de seguimiento de 4 años, sólo se han presentado 2 recaídas. Se produjo una muerte por un accidente cerebro-vascular y no se ha evidenciado ninguna toxicidad clínicamente relevante a largo plazo ni que se incremente el riesgo de desarrollo de segundas neoplasias. Con este

estudio, se puede afirmar que la quimioterapia adyuvante puede ser considerada como una opción terapéutica frente al seguimiento o a la linfadenectomía retroperitoneal seguida de seguimiento, y es una alternativa que es elegida por muchos de los pacientes evitando de esa manera el estrés que produce el seguimiento, sobre todo en aquellos pacientes con alto riesgo de recaída.

En un 90% de los casos las recaídas se producen en el primer año, confirmando la necesidad de una vigilancia estrecha en los primeros 6 meses. A partir de los 5 años las recurrencias son muy raras (Tablas V y VI).

La morbilidad del tratamiento adyuvante de los tumores testiculares estadio I fue uno de los puntos de atención

del estudio de Pont y cols. (34). Comparativamente con un grupo control simultáneo de pacientes con estadio I sin factores de riesgo, en los que se realizó vigilancia estrecha, no se objetivó un incremento ni de trastornos cardiovasculares, pulmonares, fertilidad, segundas neoplasias ni alteraciones psicosociológicas relevantes.

CORRESPONDENCIA:

J. Sastre
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n.
28040 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

- Bols GJ, Bajorin DF, Motzer RJ, et al. Cancer of testis. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (ed). Principles & Practice of Oncology. 6ª ed. Philadelphia: Lipincott-Raven Publis, 2001. p. 1491-518.
- Germà JR, García del Muro J, Maroto P, et al. Clinical Pattern and Therapeutic results in 1490 patients with germ-cell tumors of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group. *European Urology* 2002; 42: 553-63.
- Bols GJ and Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 242-53.
- Abdeen N, Souhami L, Freeman C, et al. Radiation therapy of testicular seminoma: a 15-year survey. *Am J Clin Oncol* 1992; 15: 87-90.
- Thomas GM, Rider WD, Dembo AJ, et al. Seminoma of the testis: results of the treatment and patterns of failure after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 165-74.
- Hamilton CR, Horwich A, Easton D, et al. Radiotherapy for stage I seminoma testis: Results of treatment and complications. *Radiot-her Oncol* 1986; 6: 115-20.
- Boyer M, Raghaven D. Toxicity of treatment of germ cell tumors. *Semin Oncol* 1992; 19: 128-42.
- Bokemeyer C, Schmoll H. Treatment of testicular cancer and the development of secondary malignances. *J Clin Oncol* 1995; 13: 283-92.
- Von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, et al. Surveillance following orchidectomy for stage I seminoma of the testis. *Eur J Cancer* 1993; 14: 1931-4.
- Horwich A, Alsanjari N, A'Hern R, et al. Surveillance following orchidectomy for stage I testicular seminoma. *Br J Cancer* 1992; 65: 775-8.
- 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 (22): 4448-52.
- Suzuki K, Orikasa S, Hoshi S, et al. Surveillance study for clinical stage I testicular seminomas y nonseminomatous germ cell tumors. *Int J Urol* 1998; 5: 568-74.
- Sogani PC, Perrotti M, Herr HW, et al. Clinical stage I testis cancer: long-term outcome of patients on surveillance. *J Urol* 1998; 159: 855-8.
- Oliver RTD, Edmonds Pm, Ong JYH, et al. Pilot studies of 2 and 1 course carboplatin adjuvant for stage I seminoma: should it be tested in a randomized trial against radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 3-8.
- Dieckmann KP, Krain J, Küster J, et al. Adjuvant carboplatin treatment for seminoma clinical stage I. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122: 63-6.
- Reiter WJ, Brodowicz SA, Zielinski CC, et al. Twelve-year experience with two courses of adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 101-4.
- Aparicio J, García del Muro X, Maroto P, et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchidectomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Annals Oncol* 2003; 14: 867-72.
- Johnson DE, Bracken, Blight EM. Prognosis for pathologic stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis managed by retroperitoneal lymphadenectomy. *J Urol* 1976; 116: 62-5.
- Bredael JJ, Vugrin D, Whitmore WF. Recurrences in surgical stage I nonseminomatous germ cell tumors of testis. *J Urol* 1983; 130: 476-8.
- Maier JG, Lee SN. Radiation therapy for nonseminomatous germ cell testicular cancer in adults. *Urol Clin North Am* 1977; 4: 477-93.
- Rorth M, Jacobsen GK, von der Maase H, et al. Surveillance alone versus radiotherapy after orchidectomy for clinical stage I nonseminomatous testicular cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1543-8.
- Foster RS, Donohue JP. Surgical treatment of clinical stage a non-seminomatous testis cancer. *Semin Oncol* 1992; 19: 166-70.
- Lowe B. Surveillance versus nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy in stage I nonseminomatous germ-cell tumors. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 75-83.
- Rassweiler JJ, Seemann O, Henkel TO, et al. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell tumors: indications and limitations. *J Urol* 1996; 156: 1108-13.
- Freedman LS, Parkinson MC, Jones WG, et al. Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy alone. *Lancet* 1987; 8: 294-8.
- Klepp O, Olsson AM, Henrikson H, et al. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: multivariate analysis of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 509-18.
- Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1762-8.
- Moul JW, Heidenreich A. Prognostic factors in low stage nonseminomatous testicular cancer. *Oncology* 1996; 10: 1359-74.
- Nicolai N, Pizzocaro G. A surveillance study of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: 10-year follow-up. *J Urol* 1995; 154: 1045-9.
- Gels ME, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, et al. Detection of recurrence in patients with clinical stage I non seminomatous testicular germ cell tumors and consequences for further follow-up: a single center 10 years experience. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1188-93.
- Heidenreich A, Sesterhenn I, Mostofi FK, et al. Prognostic risk factors that identify patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors at low risk and high risk for metastasis. *Cancer* 1998; 83: 1002-11.
- Leibovitch I, Foster RS, Kopecky KK, et al. Identification of clinical stage A nonseminomatous testis cancer patients at extremely low risk for metastatic disease: a combined approach using quantitative immunohistochemical, histopathologic and radiologic assessment. *J Clin Oncol* 1998; 16: 261-8.
- Albers P, Siener R, Kliesch S, et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2003; 8: 1505-12.
- Pont J, Albrecht W, Postner G, et al. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 1996; 14: 441-8.
- Oliver RTD, Raja MA, Ong J, et al. Pilot study to evaluate impact of a policy of adjuvant chemotherapy for high risk stage I malignant teratoma on overall relapse rate of stage I cancer patients. *J Urol* 1992; 148: 1453-6.
- Studer UE, Fey MF, Calderoni A, et al. Adjuvant chemotherapy after orchidectomy in high-risk patients with clinical stage I nonseminomatous testicular cancer. *Eur Urol* 1993; 23: 444-9.
- Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a medical research council report. *J Clin Oncol* 1996; 4: 1106-13.

Quimioterapia en pacientes con tumores de células germinales

S. BEZARES, P. LIANES, J. L. VILLAR, T. CARDONA, A. BADÍA

Unidad de Oncología y Cuidados Paliativos. Hospital de Mataró. Consorcio Sanitario del Maresme. Barcelona

RESUMEN

Los tumores de células germinales continúan siendo uno de los mayores éxitos en el tratamiento de los tumores sólidos. Todavía se siguen produciendo avances en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la toxicidad a largo plazo. La cirugía y la quimioterapia basada en compuestos de platino constituyen el principal abordaje terapéutico de ese tipo de neoplasias. No obstante, siguen los intentos para reducir la toxicidad derivada de dichas modalidades terapéuticas en tumores resistentes a platino. La utilización de dosis altas de quimioterapia continúa siendo un área de investigación activa.

PALABRAS CLAVE: Tumores de células germinales. Quimioterapia. Tumores de células tumorales extragonadales. Tumores de células germinales ováricos. Disgerminoma.

La evolución del tratamiento curativo de los pacientes con tumores de células germinales (TCG) avanzados es uno de los logros del tratamiento oncológico. Como resultado de numerosos estudios que han evaluado diferentes esquemas basados en cisplatino, las tasas de curación se han incrementado de forma dramática, la toxicidad ha sido reducida con la sustitución de fármacos y la reducción de la duración y de la intensidad del tratamiento.

CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

Varios grupos han diseñado sistemas de estadificación que intentan identificar a los pacientes de buen y de mal pronóstico. Los criterios de clasificación del MSKCC, la Universidad de Indiana, el MRC y la EORTC poseen una concordancia del 56%.

El IGCCCG (*International Germ Cell Cancer Consensus Group*) analizó los datos de 5.862 pacientes

ABSTRACT

Germ-cell tumors remain a mayor success story in the treatment of solids tumors. There are still many remaining challenges in diagnosis, treatment and prevention of long-term toxicity. Surgery and platinum-based chemotherapy, how-ever, still encompass the main treatment modalities. Attempts to limit toxicity from both surgery and chemotherapy remain at the forefront of research. New chemotherapeutic options are available for patients whit platinum-resistant disease and stem cell transplant remains an area of active study.

KEY WORDS: Germ-cell tumors. Chemotherapy. Extragonadal germ-cell tumors. Ovarian germ-cell tumors. Disgerminoma.

tratados con quimioterapia basada en cisplatino, con una mediana de seguimiento de 5 años. Se han identificado factores pronósticos independientes de la SLE (supervivencia libre de enfermedad) en pacientes con TCGNS (tumores de células germinales no seminomatosos), como son los marcadores tumorales, la localización del tumor primario y de las metástasis viscerales no pulmonares (hueso, hígado, SNC), siendo este último, el único factor pronóstico en los TCGS (tumores de células germinales seminomatosos) (1).

Por lo tanto, los grupos de riesgo son definidos en función de la capacidad de predicción de la supervivencia. Dado que su desarrollo se ha llevado a cabo a partir de un consenso, esta clasificación pronóstica debería ser utilizada en todos los casos para definir el grupo de riesgo y para documentar los resultados de los ensayos clínicos con el fin de incrementar el nivel de comparación entre los mismos (Tabla I).

TABLA I
CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL IGCCCG

Grupo pronóstico	TCG no seminomatoso	TCG seminomatoso
Bueno	<ul style="list-style-type: none"> -Tumor primario testicular /retroperitoneal -Ausencia de metástasis viscerales no pulmonares -AFP < 1000 ng/ml -βHCG < 5000 IU/L -LDH < 1,5 x LAN 	<ul style="list-style-type: none"> -Cualquier localización primaria -Ausencia de metástasis viscerales no pulmonares -AFP normal -Cualquier βHCG y LDH
Intermedio	<ul style="list-style-type: none"> -Tumor primario testicular / retroperitoneal -Ausencia de metástasis viscerales no pulmonares -AFP ≥ 1000 – ≤ 10000 ng/ml -βHCG ≥ 5000 – ≤ 50000 IU/L -LDH ≥ 1,5 x LAN – ≤ 10 x LAN 	<ul style="list-style-type: none"> -Cualquier localización primaria -Presencia de metástasis viscerales no pulmonares -AFP normal -Cualquier βHCG y LDH
Malo	<ul style="list-style-type: none"> -Tumor primario mediastínico -Presencia de metástasis viscerales no pulmonares -AFP > 10000 ng/ml -βHCG > 50000 IU/L -LDH > 10 x LAN 	Ningún paciente clasificado como mal pronóstico

En el año 98 el MRC publicó una nueva clasificación, con dos grupos pronósticos:

—*Buen pronóstico*: estadio II, III + LDH inferior a 2 x LAN, IV (sólo pulmón) + LDH inferior a 2 x LAN.

—*Mal pronóstico*: el resto de pacientes.

La supervivencia a los 3 años es del 94% en el grupo de buen pronóstico y del 56% en el grupo de mal pronóstico. Esta clasificación ha sido validada y debe ser considerada complementaria de la clasificación propuesta por el IGCCCG.

MARCADORES TUMORALES SÉRICOS COMO FACTOR PRONÓSTICO

La concentración sérica de AFP y/o βHCG aumenta en el 80% de los pacientes con enfermedad metastásica, por lo que la monitorización seriada es importante en el tratamiento de estos pacientes. La determinación semanal, especialmente durante los dos primeros ciclos, refleja de forma adecuada la respuesta al tratamiento administrado. En algunos pacientes hay una elevación de los marcadores tumorales tras iniciar el tratamiento.

Los niveles persistentemente elevados de AFP y/o βHCG tras completar el tratamiento de quimioterapia, indican la existencia de enfermedad residual biológicamente activa, incluso en ausencia de evidencia clínica y/o radiológica.

La vida media de AFP tras una cirugía completa es de aproximadamente 5 días y la de βHCG de alrededor de 1-2 días. Una modificación significativa de la misma se considera cuando es de 7 y 3-3,5 días, respectivamente. Si la vida media es superior a estos valores, se debe considerar que existe un fracaso al tratamiento.

Basándose en estos datos, el AJCCS (*American Joint Committee on Cancer Staging*) y la IUAC (*International Union Against Cancer*) definieron un nuevo sistema TNM de estadificación que incorpora los hallazgos patológicos y la cifra de marcadores tumorales séricos (Tabla II).

En un estudio realizado por Mazumdar y cols. (2), se ha analizado el valor pronóstico del descenso de los marcadores tumorales durante el tratamiento de primera línea de quimioterapia. Se incluyeron un total de 189 pacientes con elevación de AFP y/o βHCG tratados con quimioterapia basada en cisplatino. El grupo pronóstico (clasificación del IGCCCG) y el descenso de los marcadores tumorales se correlacionaron con el porcentaje de respuesta, de supervivencia libre de recaída y de supervivencia global. La diferencia se mantuvo cuando se ajustó el análisis al grupo de riesgo, siendo esta diferencia mayor en el grupo de mal pronóstico. Los autores concluyeron que la tasa de descenso de marcadores tumorales tiene un valor pronóstico independiente del grupo pronóstico (Tabla III y IV).

TRATAMIENTO DE LOS TCGNS AVANZADOS DE BUEN PRONÓSTICO

Este subgrupo de pacientes tiene una tasa de curación de aproximadamente el 90% en las diferentes clasificaciones pronósticas. En la clasificación del IGCCCG representa al 56% de los pacientes con enfermedad avanzada, con una supervivencia a los 5 años del 92%.

El objetivo del tratamiento es mantener la eficacia de la quimioterapia y reducir la toxicidad al máximo, lo que se ha analizado con diferentes estrategias:

EXCLUSIÓN DE BLEOMICINA

Bajorin y cols. del MSKCC randomizaron 164 pacientes a recibir 3 ciclos de VAB-6 *versus* 4 ciclos de EP. Los resultados terapéuticos fueron equivalentes pero con una disminución estadísticamente significativa de la toxicidad pulmonar, hematológica, gastrointestinal y renal con EP. Actualizaciones posteriores han confirmado la elevada tasa de curación con 4 ciclos de EP.

TABLA II

TNM (1997)

pTx: El tumor primario no puede ser identificado.
pT0: No hay evidencia del tumor primario.
pTis: Tumor intratubular (carcinoma *in situ*).
pT1: Tumor limitado al testículo y al epidídimo y ausencia de invasión vascular / linfática. Puede invadir la túnica albugínea pero no la túnica vaginalis.
pT2: Tumor limitado al testículo y al epidídimo con invasión vascular / linfática o extensión a través de la túnica albugínea con afectación de la túnica vaginalis.
pT3: Invasión del cordón espermático con o sin invasión vascular / linfática.
pT4: Invasión del escroto con o sin invasión vascular / linfática.

cNx: Los ganglios linfáticos regionales metastásicos no pueden ser identificados.
cN0: No hay evidencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.
cN1: Una o múltiples adenopatías con un diámetro máximo ≤ 2 cm.
cN2: Una o múltiples adenopatías con un diámetro máximo > 2 cm y ≤ 5 cm.
cN3: Una adenopatía > 5 cm de diámetro máximo.

pN0: No hay evidencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.
pN1: Una o \leq de 5 adenopatías con un diámetro máximo ≤ 2 cm.
pN2: Una o $>$ de 5 adenopatías con un diámetro máximo > 2 cm y ≤ 5 cm o invasión del tejido periganglionar.
pN3: Una adenopatía > 5 cm de diámetro máximo.

M0: No hay evidencia de metástasis a distancia.
M1: Metástasis en ganglios linfáticos no regionales / pulmonares.
M2: Metástasis viscerales no pulmonares.

	LDH	β HCG	AFP
S1	$< 1,5 \times \text{LAN}$	$< 5.000 \text{ IU/L}$	$< 1.000 \text{ ng/ml}$
S2	$1,5-10 \times \text{LAN}$	$5.000-50.000 \text{ IU/L}$	$1.000-10.000 \text{ ng/ml}$
S3	$> 10 \times \text{LAN}$	$> 50000 \text{ IU/L}$	$> 10.000 \text{ ng/ml}$

Estadios	T	N	M	S
IA	T1	N0	M0	S0
IB	T2-4	N0	M0	S0
IS	Cualquier T	N0	M0	S1-3
IIA	Cualquier T	N1	M0	S0-1
IIB	Cualquier T	N2	M0	S0-1
IIC	Cualquier T	N3	M0	S0-1
IIIA	Cualquier T	Cualquier N	M1a	S0-1
IIIB	Cualquier T	N1-3	M0	S2
	Cualquier T	Cualquier N	M1a	S2
IIIC	Cualquier T	N1-3	M0	S3
	Cualquier T	Cualquier N	M1a	S3
	Cualquier T	Cualquier N	M1b	Cualquier S

TABLA III

MARCADORES TUMORALES SÉRICOS COMO FACTOR PRONÓSTICO

	Tasa de RC (%)	Tasa de SLEvento (%)	Tasa de SG (%)
Descenso MT satisfactorio	92	91	95
Descenso MT no satisfactorio	62	69	72

El ECOG llevó a cabo un estudio en el que se incluyeron 171 pacientes (164 evaluables para respuesta) con criterios de buen pronóstico según la clasificación de la Universidad de Indiana, a recibir 3 ciclos de BEP o 3 ciclos de EP. A pesar de que el 95 y el 90% de los pacientes, respectivamente, consiguieron una respuesta completa, sólo el 70% de los pacientes tratados con EP se mantuvieron libres de enfermedad a largo plazo, en comparación con el 86% de los pacientes tratados con BEP. El esquema EP presentó un mejor perfil de toxicidad, aunque no se especifica la toxicidad pulmonar. Por

TABLA IV

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA DE COMBINACIÓN ACTIVOS EN LOS TCG

Esquema	Fármacos	Dosis y días de administración	Frecuencia
PVB	Cisplatino Vinblastina Bleomicina	20 mg/m ² /día, días 1-5 0,15 mg/kg, días 1 y 2 30 mg i.v./semana x 12 semanas	Cada 21 días
BEP "americano"	Cisplatino Etopósido Bleomicina	20 mg/m ² /día, días 1-5 100 mg/m ² , días 1-5 30 mg i.v. días 2, 8 y 15	Cada 21 días
BEP "europeo"	Cisplatino Etopósido Bleomicina	20 mg/m ² /día, días 1-5 120 mg/m ² , días 1-3 30 mg i.v. día 1	Cada 21 días
VIP	Etopósido Ifosfamida Mesna Cisplatino	100 mg/m ² /día, días 1-5 1.200 mg/m ² /día, días 1-5 400 mg i.v. seguidos de 1.200 mg/día x 5 días 20 mg/m ² /día, días 1-5	Cada 21 días
BOMP	Metotrexate Ácido folínico Vincristina Bleomicina Cisplatino	100 mg/m ² bolo i.v. → 200 mg/m ² , día 1 15 mg/12 h x 4 dosis v.o. 2 mg i.v. al terminar metotrexate 30 mg i.v., día 2 100 mg/m ² , día 3	Infusión 12 horas A las 24 horas de inicio de metotrexate Semanal x 12
EPI	Cisplatino Etopósido Ifosfamida Mesna	25 mg/m ² /día, días 1-4 120 mg/m ² /día, días 1-4 1.300 mg/m ² /día, días 1- 4 300 mg/m ² x 3 dosis/día, días 1 - 4	
TIP	Paclitaxel Ifosfamida Mesna Cisplatino	175-250 mg/m ² , día 1 en 24 horas 1.200-1.500 mg/m ² /día, días 2-6 400 mg i.v. → 1.200 mg/día, días 2-6 20 mg/m ² /día, días 2-6	Cada 21 días

lo tanto, 3 ciclos de EP son insuficientes en este grupo de pacientes.

Un grupo australiano observó resultados similares después de comparar PVB y PV, con un número variable de ciclos, en 218 pacientes con tumores con adenopatías de diámetro máximo inferior a 10 cm y sin metástasis viscerales extrapulmonares. La tasa de respuestas completas con PV fue más reducida que con PVB, por lo que los autores concluyeron que PV es terapéuticamente inferior.

En un estudio de la EORTC, 419 pacientes con TCGNS de buen pronóstico (395 evaluables para respuesta) fueron tratados con 4 ciclos de BEP o 4 ciclos de EP, con una dosis de etopósido de 360 mg/m²/ciclo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recaídas, el tiempo a la progresión y la supervivencia global con un seguimiento superior a los 7 años. Con estos resultados, los autores concluyeron que EP es inferior al obtener una tasa de respuestas completas menor.

En otro estudio llevado a cabo por el GETUG (3) (*Genito-Urinary Group of the French Federation of Can-*

cer Centres) del Instituto Gustave Roussy, se incluyeron 270 pacientes (250 evaluables para respuesta). El tratamiento consistió en la administración de 3 ciclos de BEP "americano" en comparación con 4 ciclos de EP "americano". El 97% de los pacientes cumplían los criterios de buen pronóstico de la clasificación del IGCCCG. La tasa de respuestas globales (RC + RP con marcadores tumorales negativos) fue similar en ambos grupos de tratamiento, siendo del 92 y del 91%, respectivamente. Con una mediana de seguimiento de 51 meses, la SLE a los 4 años fue del 89% con BEP y del 84% con EP, p 0,09; así mismo, no se produjo una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global (96 y 92%, respectivamente). La toxicidad fue mayor con los 4 ciclos de EP. A pesar de no haberse observado una significación estadística entre las dos ramas de tratamiento en cuanto a la SLE y la SG, hay que tener en cuenta que el número de pacientes fallecidos por la enfermedad fue el doble con EP. Por lo tanto, los autores concluyen que el único tratamiento estándar en este grupo de pacientes es la administración de 3 ciclos de BEP (Tabla V).

TABLA V

ESTUDIOS RANDOMIZADOS QUE EVALÚAN EL PAPEL TERAPÉUTICO DE LA BLEOMICINA EN TCGNS AVANZADOS DE BUEN PRONÓSTICO

Estudio	Tratamiento	n	Tasa de RC %	Supervivencia %
MSKCC	VAB-6 x 3 vs EP x 4	164	96 vs 93	85 vs 82
ECOG	BEP x 3 vs EP x 3	164 evaluables	95 vs 90	95 vs 86
Grupo australiano	PVB vs PV (nº ciclos variable)	218	87 vs 82	—
EORTC	BEP x 4 vs EP x 4 (VP-16 360 mg/m ² /ciclo)	395 evaluables	95 vs 87	93 vs 90
CETUG	BEP x 3 vs EP x 4	250 evaluables	95,6 vs 95,5	96 vs 92

Un nuevo estudio australiano ha analizado, en un total de 166 pacientes con criterios de buen pronóstico del MSKCC, la administración de BEP en las dos ramas de tratamiento con reducción de dosis de bleomicina en una de ellas: 3 ciclos de BEP “americano” *versus* 4 ciclos de BEP (cisplatino 100 mg/m² día 1, etopósido 120 mg/m²/día, días 1-3, bleomicina 30 mg, día 1). Con una mediana de seguimiento de 33 meses, la supervivencia global fue mejor con el esquema BEP “americano”. Se llevó a cabo un cierre precoz del estudio por diferencia en la supervivencia.

Conclusiones: la omisión de bleomicina es perjudicial cuando se administra el tratamiento mínimo eficaz (3 ciclos de BEP “americano”).

NÚMERO DE CICLOS

Uno de los estudios más importantes que ha analizado esta estrategia terapéutica es el realizado en la Universidad de Indiana, en el que 184 pacientes con criterios de buen pronóstico fueron randomizados a recibir 4 ciclos de BEP (n = 96) *versus* 3 ciclos del mismo esquema de quimioterapia (n = 88) (5). La tasa de respuestas completas fue del 97 y del 98%, respectivamente, con una tasa de respuestas completas mantenidas del 92% en ambas ramas de tratamiento. La toxicidad ciclo a ciclo fue similar, aunque globalmente fue mayor en la rama de tratamiento con 4 ciclos. *Desde la publicación de este estudio, 3 ciclos de BEP se consideraron el tratamiento estándar de los pacientes con TCGNS de bajo riesgo.* En una actualización del estudio, en 118 pacientes incluidos por la Universidad de Indiana y con una mediana de seguimiento de 9 años, no se han observado diferencias entre las dos ramas de tratamiento.

En un reciente estudio europeo realizado por la EORTC y el MRC (4), en el que se incluyeron 912 pacientes con criterios de buen pronóstico según la clasificación del IGCCCG, se analizó el valor terapéutico del número de ciclos administrados (3 ciclos de BEP *vs* 3 ciclos de BEP + 1 ciclo de EP) y el número de días del esquema utilizado (3 ó 5 días). Las dosis de los fármacos del esquema BEP en 3 días fueron similares a las del esquema de 5 días. La mediana de seguimiento fue de 25 meses. No se han observado diferencias en la

supervivencia libre de enfermedad a los 2 años en función del número de ciclos (90,4% con BEP x 3 y 89,4% con BEP x 3 + EP x 1) y del número de días del ciclo (88,8 y 89,7%, respectivamente). El perfil de toxicidad fue similar en todas las ramas de tratamiento; no obstante, se observó una mejor calidad de vida en el subgrupo de pacientes que recibieron 3 ciclos de BEP independientemente del número de días en los que se administró el tratamiento. En la Universidad de Indiana se sigue recomendando el esquema de 5 días, si bien estos datos nos permiten aplicar el esquema de 3 días en situaciones especiales, puesto que no se ha detectado un compromiso en la supervivencia.

Conclusiones: los resultados de estos estudios indican que 3 ciclos de BEP “americano” es un esquema efectivo en este subgrupo de pacientes y que el número de días en el que se administra no influye en los resultados.

SUSTITUCIÓN DE CISPLATINO POR CARBOPLATINO

El carboplatino posee un perfil de toxicidad subjetivamente mejor que el de cisplatino, fundamentalmente por una menor capacidad emetógena. Por lo tanto, su utilización en los esquemas de quimioterapia de combinación ha intentado reducir la toxicidad.

En el MSKCC, 265 pacientes con características de buen pronóstico fueron randomizados a 4 ciclos de EP frente a 4 ciclos de EC (carboplatino 500 mg/m²/ciclo) cada 28 días. La dosis de etopósido fue similar en las dos ramas de tratamiento. El porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta completa fue del 90% con EP y del 80% con EC. Con una mediana de seguimiento de 22 meses, la tasa de recidiva fue superior con el esquema EC (3 y 12%, respectivamente). Por otra parte, la rama de tratamiento con carboplatino presentó mayor toxicidad hematológica.

Otros dos estudios con un diseño similar, también han documentado una menor supervivencia en el grupo de pacientes tratados con carboplatino.

El estudio que analiza esta estrategia terapéutica con un mayor tamaño muestral, fue el llevado a cabo por MRC/EORTC, con un total de 598 pacientes. Las ramas de tratamiento consistieron en 4 ciclos de BEP (etopósi-

do 360 mg/m²/ciclo) en comparación con 4 ciclos de BEC (carboplatino AUC 5) cada 21 días. La tasa de respuestas completas fue del 94 y del 87%, respectivamente. Los pacientes tratados con BEP alcanzaron una supervivencia libre de enfermedad a los 12 meses del 91% y a los 3 años del 97%, en comparación con el 77 y el 90%, respectivamente, en los pacientes tratados con carboplatino.

Conclusiones: estos resultados confirman la superioridad de cisplatino en el tratamiento de los TCGNS de buen pronóstico, no estando indicada su sustitución por carboplatino (Tabla VI).

DOSIS TOTAL DE ETOPÓSIDO

Se desconoce si hay un umbral de toxicidad para etopósido y su relación con el desarrollo de leucemia aguda, o es un efecto continuo de relación entre la dosis y la aparición de leucemia. Este aspecto lo comentaremos más adelante, al hablar de segundas neoplasias.

Recomendación

Los resultados de los estudios mencionados permiten concluir que hay dos esquemas terapéuticos estándar apropiados en pacientes con TCGNS de buen pronóstico, 3 ciclos de BEP "americano" y 4 ciclos de EP "americano". La administración de una dosis total de bleomicina de 270,000 IU no implica el desarrollo de una toxicidad pulmonar clínicamente significativa. No son adecuadas la administración de 3 ciclos de EP ni la sustitución de cisplatino por carboplatino.

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON TCGNS AVANZADOS DE INTERMEDIO Y MAL PRONÓSTICO

El grupo de pronóstico intermedio (28% de todos los pacientes con TCGNS) presentan una tasa de curación a los 5 años del 79%, mientras que en el grupo de mal pronóstico, que representa el 16% de los pacientes, poseen una tasa de curación a los 5 años del 48%. No obstante, la tasa de curación con el tratamiento estándar (BEP) es probablemente un 10% mayor, ya que el consenso incluyó esquemas de quimioterapia antiguos (PVB y VAB-6), que no incluían la administración de etopósido.

El 20-30% de los pacientes con enfermedad avanzada de mal pronóstico no alcanzan una respuesta completa con la primera línea de quimioterapia de combinación con cisplatino. Por lo tanto, el objetivo terapéutico fundamental ha sido la evaluación en estudios fase II y III de esquemas de quimioterapia más agresivos para intentar mejorar estos resultados. *Desafortunadamente, no se ha documentado la superioridad de otros esquemas frente a 4 ciclos de BEP (Tabla VII).*

INCLUSIÓN DE ETOPÓSIDO

Fue la primera innovación terapéutica en pacientes de alto riesgo llevada a cabo por el *South-Eastern Cancer Study Group (SECSG)* de la Universidad de Indiana. En este estudio se incluyeron 72 pacientes que fueron randomizados a recibir tratamiento con PVB o BEP. La combinación BEP fue superior, con una tasa de respuestas completas del 63%, en comparación con el 38% obtenido con el esquema PVB.

INCLUSIÓN DE IFOSFAMIDA

Basándose en los resultados del estudio de la Universidad de Indiana con la administración de ifosfamida como tratamiento de rescate, el Intergrupo estadounidense (ECOG/SWOG/CALGB) realizó un estudio randomizado en el que se incluyeron 304 pacientes de mal pronóstico según la clasificación pronóstica de la Universidad de Indiana, siendo 286 pacientes evaluables para respuesta (6). Las ramas de tratamiento consistían en la administración de 4 ciclos de BEP o 4 ciclos de VIP. La tasa de respuestas completas tras la quimioterapia y la cirugía de masa residual fue del 60 y del 63%, respectivamente. Por otra parte, la tasa de respuestas completas mantenidas a los 24 meses fue del 57% en el grupo de tratamiento con BEP y del 56% en el grupo de tratamiento con VIP. Con una mediana de seguimiento de 7,3 años, 283 de 286 pacientes evaluables del protocolo ECOG (E3887) fueron reclasificados utilizando los criterios del IGCCCG, observándose resultados similares (7) (Tabla VIII).

El esquema VIP presentó mayor toxicidad, fundamentalmente hematológica, aunque es una alternativa terapéutica en aquellos pacientes con enfermedad pulmonar subyacente.

TABLA VI

ESTUDIOS RANDOMIZADOS QUE ANALIZAN LA SUSTITUCIÓN DE CISPLATINO POR CARBOPLATINO EN TCGNS AVANZADOS DE BUEN PRONÓSTICO

Estudio	Tratamiento	n	Tasa de RC %	Supervivencia %
MSKCC	EP x 4 vs EC x 4	265	90 vs 88	87 vs 76
Grupo ruso	EP x 4 vs EC x 4	62	87 vs 87	78 vs 57
Grupo alemán	BEP x 3 vs BEC x 4	54	81 vs 76	68 vs 44
MRC / EORTC	BEP x 3 vs BEC x 4	598	94 vs 87	94 vs 72

TABLA VII
ESTUDIOS RANDOMIZADOS EN PACIENTES CON TCGNS DE MAL PRONÓSTICO

Estudio	Tratamiento	n	Tasa de RC %	Tasa de RCm %
ECOG/SWOG/CALGB	BEP x 4 vs VIP x 4	304	60 vs 63	57 vs 56
EORTC	BEP x 4 vs BEP / PVB x 4	234	72 vs 76	–
MRC / EORTC	BEP / EP x 6 vs BOP / VIP x 6	380	57 vs 54	50 vs 52
NCI	PVB x 4 vs PVBE x 4	52	88 vs 67	74 vs 39
Instituto Gustave Roussy	PVBE x 4 vs PVBE x 2 + QAD	115	61 vs 41	59 vs 37
SECGS / SWOG	BEP x 4 vs BEP x 4 (cisplatino 200 mg/m ²)	159	73 vs 68	61 vs 63

TABLA VIII

TASA DE RESPUESTAS COMPLETAS MANTENIDAS EN FUNCIÓN DEL GRUPO PRONÓSTICO

Esquema de tratamiento	Buen pronóstico	Pronóstico intermedio	Mal pronóstico
VIP	81%	72%	54%
BEP	89%	81%	60%

Conclusiones: la sustitución de bleomicina por ifosfamida incrementó la toxicidad, sin mejoría en la tasa de respuestas ni en la supervivencia en pacientes de mal pronóstico según la Universidad de Indiana. En la mayoría de los pacientes de pronóstico intermedio y mal pronóstico, el tratamiento estándar continua siendo 4 ciclos de BEP.

QUIMIOTERAPIA SECUENCIAL

Hay dos estudios randomizados que analizan esta cuestión con un tamaño muestral adecuado y que indican que es improbable que la quimioterapia secuencial mejore el pronóstico de pacientes de alto riesgo en comparación con el esquema BEP.

En el estudio de la EORTC, se incluyeron 234 pacientes según la clasificación pronóstica del MRC, con 204 pacientes evaluables para respuesta y con randomización a 4 ciclos de BEP o 4 ciclos de BEP alternante con PVB. La supervivencia libre de recaída y supervivencia global a los 5 años fue similar, aproximadamente del 80%, en los dos grupos de tratamiento. El tratamiento alternante fue más mielotóxico y neurotóxico.

En el segundo estudio de MRC/EORTC en pacientes de mal pronóstico según la clasificación del MRC, se randomizaron 380 pacientes, con 371 evaluables para respuesta. Las ramas de tratamiento incluyeron esquemas secuenciales, uno de ellos con 6 ciclos de BEP/EP y el otro con 3 ciclos de BOP cada 10 días seguido de 3 ciclos de VIP. Con una mediana de seguimiento de 3 años, la tasa de respuestas completas con quimioterapia fue del 57 y 54%, respectivamente y la supervivencia libre de recaída a los 12 meses fue del 60 y 53%. El esquema con BOP/VIP fue más tóxico (incluyendo muertes tóxicas) (8).

Conclusiones: los esquemas con mayor intensidad de dosis no han demostrado beneficio terapéutico en este grupo de pacientes, puesto que no se ha observado un incremento ni de la tasa de respuestas ni de la supervivencia y sí de la toxicidad.

En un análisis retrospectivo del Grupo Español de Tumores de Células Germinales con 1.490 pacientes con TCG de origen testicular, se incluyeron 199 pacientes de intermedio y mal pronóstico según la clasificación del IGCCCG; el 70% (n = 67) de los pacientes del grupo de mal pronóstico fueron tratados con quimioterapia secuencial según el esquema BOMP-EPI. En el grupo de pronóstico intermedio, la SLE a los 3 años fue del 75,5% y la SG del 88,6%, mientras que en el grupo de mal pronóstico, fue del 62,6 y 72%, respectivamente; por lo tanto, este esquema de quimioterapia de combinación parece obtener una tasa de SG superior cuando se compara con el 48% descrito por el IGCCCG en el subgrupo de pacientes de mal pronóstico. Este esquema fue diseñado como un tratamiento intensivo alternante, con un incremento de la intensidad de dosis de cisplatino. Sin embargo, sólo un estudio randomizado que compare este esquema con el tratamiento estándar puede ofrecer datos definitivos sobre el verdadero beneficio terapéutico en pacientes de mal pronóstico (9).

INTENSIFICACIÓN DE LA DOSIS

Un grupo francés del Instituto Gustave Roussy (10), analizó en 115 pacientes de mal pronóstico según los criterios este centro, 4 ciclos de PVBE (cisplatino 200 mg/m²) frente a 2 ciclos de PVBE con dosis idéntica de cisplatino seguidos de 1 ciclo con dosis altas de quimioterapia (etopósido + ciclofosfamida + cisplatino 200 mg/m²) con soporte de médula ósea. La tasa de supervivencia a los 2 años fue del 82 vs 60%, respectivamente, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa aunque con tendencia a un peor resultado en la rama de QAD (quimioterapia a dosis altas). Los resultados son difíciles de interpretar por distintos motivos: esquema utilizado no considerado tratamiento estándar, dosis total de cisplatino en la rama de QAD equivalente o inferior a la de la rama de tratamiento convencional y un 30% de los pacientes inicialmente randomizados a la rama de QAD no recibieron dicho tratamiento por toxicidad o muerte precoz durante el tratamiento de inducción.

En el estudio realizado por el SECGS/SWOG, con 159 pacientes (153 evaluables para respuesta) con criterios de mal pronóstico según la clasificación de la Universidad de Indiana, se evaluó la administración de 4 ciclos de BEP frente a 4 ciclos de BEP con una dosis de cisplatino de 200 mg/m²/ciclo. La tasa de respuestas completas fue similar entre las dos ramas de tratamiento (73 y 68%, respectivamente), al igual que la tasa de respuestas mantenidas, 63,6% con el tratamiento estándar y 62,2% con el esquema con intensificación de cisplatino. El esquema con dosis más alta de cisplatino tuvo mayor ototoxicidad, neurotoxicidad y mielotoxicidad.

Conclusiones: la intensificación de las dosis de quimioterapia administrada, y principalmente de cisplatino, no han demostrado un beneficio terapéutico en este subgrupo de pacientes.

Recomendación

El tratamiento estándar en pacientes con TCGNS de intermedio y mal pronóstico consiste en la administración de 4 ciclos del esquema BEP "americano". En la actualidad, no hay evidencia de que la quimioterapia secuencial o la intensificación de dosis mejoren los resultados.

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON TUMORES SEMINOMATOSOS AVANZADOS

El seminoma testicular difiere de los TCGNS en su comportamiento menos agresivo, en su mayor radiosensibilidad y en su aparición en edades más tardías.

Se considera enfermedad avanzada cuando hay evidencia de metástasis ganglionares o viscerales. Aproximadamente un 25% tienen enfermedad extragonadal en el momento del diagnóstico (20% con metástasis ganglionares retroperitoneales, mediastínicas o supraclaviculares y 5% con metástasis viscerales) (11).

Según la clasificación del IGCCCG, el 90% de los pacientes con seminoma avanzado constituyen el grupo de buen pronóstico, que se asocia a una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 82% y una supervivencia global del 86%. Para los pacientes de riesgo intermedio estas cifras son del 67 y del 72%, respectivamente, e incluso menores si existen metástasis hepáticas o cerebrales.

Los TCGS primarios extragonadales retroperitoneales o mediastínicos no conllevan un peor pronóstico y su tratamiento debe ser similar al de los TCGS de origen testicular. El tratamiento con quimioterapia de combinación basada en cisplatino obtiene respuestas completas duraderas en un 87% de los pacientes.

Recomendación

Se ha aceptado de forma generalizada como tratamiento estándar del seminoma avanzado la administración de 3 ciclos de BEP o 4 ciclos de EP.

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES EXTRAGONADALES

Entre un 5 y un 10% de los tumores de células germinales son de localización extragonadal, fundamentalmente en estructuras de la línea media, siendo por orden de frecuencia: mediastino (50-70%), retroperitoneo y glándula pineal.

La información sobre la evolución clínica de los pacientes con TCGE y los resultados de la quimioterapia basada en cisplatino son limitados.

El seminoma extragonadal constituye una neoplasia infrecuente. Las series actuales no demuestran diferencias significativas en la SLP y en la SG entre pacientes con seminoma de localización mediastínica y retroperitoneal. La quimioterapia ha sustituido a la radioterapia como tratamiento inicial en el seminoma mediastínico y retroperitoneal de gran tamaño ("bulky"), consiguiéndose una tasa de respuestas globales del 92% y una supervivencia global a los 5 años del 88%. En el análisis internacional realizado por Bokemeyer y cols. (12), con un total de 635 pacientes con TCGE, no se observaron diferencias entre los pacientes con TCG seminomatosos de origen gonadal y extragonadal.

Aunque los principios en el tratamiento de pacientes con TCGE no seminomatosos son similares a los de los pacientes con TCG no seminomatosos de origen testicular metastásicos, el primer grupo de pacientes tiene un peor pronóstico en comparación con el mismo grupo pronóstico del IGCCCG o con TCG seminomatosos en cualquier localización. En particular, los pacientes con TCGE no seminomatosos de origen mediastínico presentan una tasa de supervivencia inferior. Con la incorporación de cisplatino, varios análisis retrospectivos revelan una tasa de respuestas globales del 40-80% y una tasa de supervivencia de aproximadamente del 30%. Dos estudios prospectivos han reflejado una supervivencia a largo plazo superior al 50% tras la quimioterapia basada en cisplatino y cirugía de masa residual. En el análisis internacional, la supervivencia a largo plazo observada ha sido del 48%. La mitad de los pacientes en las series actuales han sido sometidos a un tratamiento multidisciplinar, incluyendo una cirugía de masa residual agresiva.

Los pacientes con TCGE no seminomatosos de origen retroperitoneal en el mismo grupo pronóstico del IGCCCG, presentan resultados de supervivencia entre los de los pacientes con TCG testiculares metastásicos y los de los pacientes con TCGE de origen mediastínico. En el grupo de mal pronóstico, la supervivencia a los 5 años es del 59% y en los grupos de buen pronóstico y pronóstico intermedio, del 61% (Tabla IX).

En el análisis internacional sólo los pacientes con TCGE retroperitoneales consiguieron una tasa de supervivencia a largo plazo comparable a la de los pacientes con TCG de origen gonadal. El pronóstico de los pacientes con TCGE mediastínicos fue significativamente inferior. El análisis de 635 pacientes en este estudio, ha permitido la identificación de factores pronósticos: la existencia de metástasis hepáticas y en el SNC, el origen mediastínico y la histología de no seminoma son factores predictivos negativos de la SLP y de la SG; la presencia

TABLA IX

RESULTADOS DEL ANÁLISIS INTERNACIONAL EN PACIENTES CON TCGE EN FUNCIÓN DEL ORIGEN DEL TUMOR PRIMARIO					
Localización	n	Tasa de RG (RC + R _{Pm} -)	Tasa de recaídas	Supervivencia global a 5 años	SLP a 5 años
Seminoma mediastínico	48	94%	6%	88%	88%
Seminoma retroperitoneal	46	88%	17%	88%	77%
No seminoma mediastínico	286	64%	52%	45%	44%
No seminoma retroperitoneal	226	88%	50%	62%	45%

de metástasis óseas y la elevación de β HCG indicaron una menor SG, mientras que la presencia de metástasis pulmonares se tradujo en una reducción de la SLP.

Recomendación

Es difícil establecer una recomendación sobre el tipo de esquema de quimioterapia a utilizar, como consecuencia del reducido número de pacientes incluidos en las distintas series y los diferentes tipos de combinaciones administradas. Sin embargo, y debido a que en los estudios randomizados más recientemente publicados en pacientes con tumores germinales de mal pronóstico se incluyen pacientes con TCGE, se debe considerar como tratamiento estándar el esquema BEP de la Universidad de Indiana con un total de 4 ciclos.

TCG DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En las últimas tres décadas, se han producido cambios continuos en el tratamiento de este tipo de tumores, utilizándose a partir de los años '90 dos estrategias terapéuticas dirigidas a reducir los efectos secundarios de la radioterapia, como son el incremento de la administración de quimioterapia y la reducción de los campos y las dosis de radioterapia.

Su pronóstico depende del subtipo histológico (13). Los germinomas presentan un pronóstico excelente con una tasa de SLP y SG a los 5 años en la mayoría de las series de aproximadamente el 90%. Los tumores no seminomatosos tienen peor pronóstico, con tasas de supervivencia entre el 40-70%.

El tratamiento estándar de los germinomas es la radioterapia, consiguiéndose una alta tasa de curación. La dosis óptima para conseguir un adecuado control local se considera entre 45-55 Gy. La radioterapia del neuroeje está indicada en aquellos pacientes en los que se objetiva invasión de leptomeninges o con citología del LCR positiva, con una dosis de 30-35 Gy y sobreimpresión de 10-15 Gy en las zonas afectadas. Cuando la edad del paciente o la localización del tumor condiciona la aparición de toxicidad importante a largo plazo, se puede administrar quimioterapia de inducción con 2-4 ciclos, preferentemente con la combinación de carboplatino y etopósido, seguida de radioterapia sobre campos limitados con 30 Gy si se ha alcanzado una RC y 50 Gy si es una RP.

Los no germinomas son relativamente radiorresistentes. El tratamiento habitual consiste en la administración de radioterapia tras completar la quimioterapia, sobre todo si la masa residual no es reseccable o hay persistencia de tumor activo tras la cirugía. Está indicada la quimioterapia de combinación tipo BEP o CEB, con un total de 4 ciclos, seguida de radioterapia, cuya dosis y campo de irradiación depende de la respuesta obtenida con la quimioterapia de inducción, con o sin cirugía de masa residual asociada.

TCG DE ORIGEN OVÁRICO (TCGO)

El tratamiento de este tipo de tumores ha sido paralelo al de los TCG de origen testicular. Los avances terapéuticos derivados de estudios randomizados en este segundo grupo de pacientes, diez veces más frecuentes, han sido aplicados al grupo de pacientes con tumores ováricos. Su baja incidencia ha dado lugar a que los datos obtenidos en estudios prospectivos sean limitados y que los estudios comparativos sean prácticamente inexistentes.

El tratamiento estándar de los TCGO no disgerminomas se basa en la quimioterapia de combinación con cisplatino, aunque en las pacientes con teratoma inmaduro estadio IA G1 de diferenciación histológica, no está indicado el tratamiento con quimioterapia adyuvante. La administración de 3 ciclos de BEP permiten obtener una SLE del 96% tras cirugía completa en pacientes con TCGO no disgerminomas estadios I-III con resección completa y del 80% en estadios avanzados.

El disgerminoma es extremadamente radiosensible. Con la radioterapia adyuvante abdomino-pélvica casi el 100% de la pacientes en estadios I-II presentan una SLE prolongada. No obstante, la toxicidad tardía no es despreciable, puesto que casi todas ellas presentan esterilidad de forma secundaria. Dado que la quimioterapia adyuvante puede prevenir la recidiva tumoral sin causar esterilidad, se acepta que todas las pacientes con deseo de preservar la función ovárica deben ser sometidas a un cirugía conservadora y posteriormente, deben ser tratadas con quimioterapia de combinación. Se deben administrar 3 ciclos de BEP o 4 ciclos de EP a disgerminomas en pacientes en estadios IB-III con cirugía completa, estadios III con cirugía incompleta y enfermedad avanzada. En las pacientes con disgerminomas en estadio IA no está indicado el tratamiento con quimioterapia adyuvante, presentando una SG a los 5 años del 95%.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON QUIMIOTERAPIA A ALTAS DOSIS

Se han realizado múltiples esfuerzos para evaluar el papel de la quimioterapia a altas dosis (QAD) como tratamiento de primera línea en pacientes de mal pronóstico.

Actualmente, con la disponibilidad de los factores de crecimiento hematopoyético y el trasplante autólogo con células madre de sangre periférica (TASPE), la QAD es considerada una opción terapéutica establecida con un perfil de toxicidad aceptable y una tasa de mortalidad inferior al 5% (14).

En el año 1996, Beyer y cols. identificaron una serie de factores pronósticos de respuesta a la quimioterapia a dosis altas, incluyendo el tumor primario de origen mediastínico (1), criterios de refractariedad a cisplatino (2) y una cifra sérica de β HCG superior a 1.000 UI (2). De este modo, definieron tres grupos pronósticos dependiendo de los factores presentes (Tabla X):

TABLA X

GRUPOS PRONÓSTICOS DE RESPUESTA A QAD

Grupo pronóstico	SLP a los 12 meses	SLP a los 24 meses
Buen pronóstico (0)	56%	51%
Pronóstico intermedio (1-2)	28%	27%
Mal pronóstico (> 2)	5%	5%

A partir de los resultados de dos estudios fase II, Chevreau y cols. (9) llevaron a cabo un estudio randomizado, ya comentado previamente, en el que la QAD se administró como tratamiento de consolidación tras la quimioterapia convencional de inducción, sin que se demostrara un beneficio terapéutico en la rama de QAD.

Motzer y cols. fueron los primeros en demostrar que los pacientes con TCG avanzados sin tratamiento, podrían tolerar mejor la QAD que aquellos previamente tratados. En este estudio se identificaron 22 pacientes con baja probabilidad de alcanzar una RCm con el tratamiento convencional, administrándose QAD con carboplatino / etopósido tras 2 ciclos de VAB-6. Se obtuvieron 15 RC (12 en pacientes con QAD), siendo 11 de ellas RCm (8 en pacientes con QAD). La mediana de duración de la respuesta fue de 31,2 meses y la mediana de supervivencia no se había alcanzado al publicar el estudio.

En un estudio posterior, se incluyeron 30 pacientes de alto riesgo según los criterios del MSKCC. Aquellos que presentaron un descenso inadecuado de los niveles de marcadores tumorales tras 2 ciclos de VIP, recibiendo dos ciclos adicionales de QAD (carboplatino/etopósido/ciclofosfamida) con TAMO (trasplante antólogo de médula ósea). Entre los pacientes tratados con QAD, el 50% permaneció libre de enfermedad vs el 25% de los pacientes tratados con quimioterapia convencional. La mediana de seguimiento fue de 30 meses y la mediana de supervivencia de 40 meses.

En 1990, el *German Testicular Cancer Study Group* (GTCSG) con la cooperación de la EORTC, comenzó un estudio de intensidad de dosis con VIP + factores de crecimiento (GM-CSF) cada 21 días, como tratamiento de primera línea en pacientes con TCGNS avanzados de mal pronóstico (15). Cada paciente fue tratado con un nivel de dosis, sin escalada de dosis intraindividual. La toxicidad hematológica limitante de dosis se alcanzó en el nivel 3, habiéndose incluido 73 pacientes. A partir de este momento se administró G-CSF y TASPE después de cada ciclo. Hasta 1997 se incluyeron un total de 239 pacientes. Con una mediana de seguimiento de 3,2 años, se observó una SG del 80% y una SLP del 72%, lo que indica un incremento del 10-15% en la tasa de curación de este grupo de pacientes con QAD como primera línea de tratamiento.

Bokemeyer y cols. han analizado en un estudio retrospectivo (16) los datos de 456 pacientes con TCGNS tratados con QAD o QT a dosis convencionales como tratamiento de primera línea para enfermedad avanzada (según la clasificación de la Universidad de Indiana) o de mal pronóstico (según la clasificación del IGCCCG), en un intento de estimar el posible beneficio terapéutico de la QAD como primera línea. Todos los pacientes habían sido tratados en 3 ensayos clínicos prospectivos y randomizados. El grupo con QAD fueron 147 pacientes del estudio del grupo alemán, mientras que el grupo con quimioterapia a dosis convencionales fueron 309 pacientes tratados con 4 ciclos de BEP o 4 ciclos de VIP en 2 estudios randomizados de la Universidad de Indiana.

Un total de 423 pacientes fueron evaluables para el *análisis multivariante*. Los pacientes del grupo de QAD presentaban más sitios metastásicos y cifras de marcadores tumorales más elevadas, mientras que en el grupo de dosis convencionales había un número ligeramente superior de pacientes con tumores de origen mediastínico; no obstante, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. El análisis multivariante demostró una superioridad significativa de la QAD tanto para la SLP (a los 2 años, 75% con QAD y 62% con dosis convencionales, $p = 0,002$) como para la SG (a los 2 años, 81% con QAD y 73% con dosis convencionales, $p = 0,021$).

La localización del tumor primario y la existencia de metástasis viscerales se identificaron como factores pronósticos independientes de la SG y la localización del tumor primario, la existencia de metástasis viscerales y pulmonares y los niveles de AFP y β HCG según la clasificación del IGCCCG, de la SLP.

El *análisis de pares* se realizó utilizando los resultados del análisis multivariante y los factores pronósticos. Las características de los pacientes en las dos ramas de tratamiento fueron similares, excepto una mayor frecuencia de metástasis óseas y en el SNC en el grupo de QAD. Tras una mediana de seguimiento de 21 meses, el 75,3% de los pacientes con QAD no presentaban evidencia de recaída y el 13% habían fallecido por la enfermedad. Por otra parte, con una mediana de seguimiento de 22 meses, el 65,1% de los pacientes con dosis convencionales no presentaban evidencia de recaída y el

28,1% habían fallecido por la enfermedad. La SLP estimada a los 2 años fue del 75% con QAD y 59% con dosis convencionales ($p = 0,0056$) y la SG estimada a los 2 años, del 82% con QAD y 71% con dosis convencionales ($p = 0,0184$).

Como en un estudio randomizado, todos los pacientes fueron evaluados de acuerdo con el tratamiento asignado, independientemente de si completaron o no dicho tratamiento. Los criterios utilizados fueron los mismos factores pronósticos que los descritos por el IGCCCG y Bajorin y cols. Los resultados de este análisis indican un incremento significativo del 16 y del 11% en la SLP y la SG a los 2 años, respectivamente. La SG estimada a los 3 años fue del 80% con QAD en comparación con el 61% con dosis convencionales.

Los resultados de un análisis de pares no son comparables a los de un estudio randomizado, incluso si se analiza un número elevado de pacientes y las características clínicas están bien balanceadas. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, los resultados de este análisis apoyan la hipótesis de que la QAD como primera línea de tratamiento en pacientes con TCG avanzados puede conducir a un incremento significativo de la SLP y la SG cuando se compara con el tratamiento con dosis convencionales.

Recientemente, el grupo de la Universidad de Indiana, ha actualizado los resultados de sus estudios sobre la administración de quimioterapia a dosis altas como tratamiento de rescate de primera línea en TCGS y TCGNS.

No obstante, a pesar de los resultados favorables en los estudios fase II, es ahora cuando se están llevando a cabo estudios randomizados para analizar el beneficio terapéutico de la QAD como primera línea de tratamiento en el grupo de pacientes de alto riesgo. Este grupo de pacientes representa sólo el 15% de todos los pacientes con TCGNS metastásicos, por lo tanto, se requieren estudios multicéntricos para obtener un número de pacientes significativo que ayude a responder a esta cuestión (17). Tres estudios fase III randomizados están activos en pacientes de mal pronóstico según la clasificación del IGCCCG:

1. *Intergrupo de Estados Unidos* (SWOG, ECOG, CALGB): 280 pacientes de pronóstico intermedio y de mal pronóstico. Compara 4 ciclos de BEP con 2 ciclos de BEP seguidos de 2 ciclos de QAD con carboplatino/

etopósido/ciclofosfamida con soporte hematopoyético de células madre.

2. *Intergrupo de Europa* (Grupo del Cáncer del Tracto Génito-Urinario de la EORTC, GTCSSG, SGCCSG: *Spanish Germ Cell Cancer Study Group*): 222 pacientes de mal pronóstico. Compara 4 ciclos de BEP con 1 ciclo de VIP seguido de 3 ciclos de VIP con dosis altas con soporte hematopoyético de células madre.

3. *Grupo de Italia* (NCI de Milán): 100 pacientes de mal pronóstico. Compara 4 ciclos de BEP con 2 ciclos de BEP seguidos de QAD secuencial (1 ciclo con dosis altas de ciclofosfamida + 2 ciclos de super-BEP con dosis altas de etopósido + 1 ciclo de carboplatino a dosis altas), con soporte hematopoyético con células madre en cada ciclo de dosis altas de quimioterapia. Resultados preliminares en 28 pacientes evaluables: ninguna muerte tóxica, tasa de RC 46% con dosis convencionales vs 61% con dosis altas, con RCm tras una mediana de seguimiento de 18 meses en todos los pacientes que han alcanzado RC (Tabla XI).

Conclusiones: A pesar de que los resultados de los diferentes estudios fase III sugieren una superioridad de QAD sobre la quimioterapia a dosis convencionales, sigue sin estar definido su papel en este grupo de pacientes y siendo necesario concluir los estudios randomizados actuales para poder obtener una conclusión definitiva a este respecto.

TOXICIDAD SECUNDARIA AL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA

A pesar de que está bien establecido el hecho de que los pacientes oncológicos curados se enfrentan a una serie de cambios como consecuencia de los efectos físicos y psicológicos del cáncer y de su tratamiento, la investigación en este área es limitada. Los avances en el conocimiento de la toxicidad debida al tratamiento oncológico han permitido la modificación de los esquemas terapéuticos con el objetivo de minimizar los efectos secundarios a largo plazo sin que disminuya la probabilidad de curación.

La integración de la quimioterapia, la cirugía y la radioterapia han condicionado una tasa elevada de curación en los pacientes con TCG avanzados. La toxicidad del tratamiento es una consideración especialmente

TABLA XI
ESTUDIOS RANDOMIZADOS CON QAD

País	Grupo	Selección de pacientes	Tratamiento estándar	Tratamiento con dosis altas	Tamaño muestral
Estados Unidos	SWOG/ECOG/CALGB	Intermedio y mal pronóstico	BEP x 4	BEP x 2 + CEC x 2	280
Europa	EORTC GUC German TCSG Spanish GCCSG	Mal pronóstico	BEP x 4	VIP x 1 + dosis altas VIP x 3	222
Italia	NCI de Milan	Mal pronóstico	BEP x 4	BEP x 2 + QAD secuencial	100

importante en una población de jóvenes con una probabilidad de curación de al menos el 70-80%, incluso con enfermedad metastásica, y superior al 98% con enfermedad en estadio I.

Los esquemas de quimioterapia antiguos y la administración de quimioterapia de consolidación son dos de los inconvenientes de la literatura actual sobre la toxicidad a largo plazo en este grupo de pacientes. Es necesario, obviamente, diferenciar la toxicidad aguda de la crónica; los efectos agudos pueden ser modificados con la quimioterapia estándar actual y los recientes progresos en su tratamiento. Sin embargo, los efectos a largo plazo, con potencial para modificar la calidad de vida de estos pacientes, siguen constituyendo un reto; se incluyen principalmente el deterioro de la función renal, el incremento del riesgo cardiovascular, la neurotoxicidad y la infertilidad.

Nefrotoxicidad

La nefrotoxicidad por cisplatino ocurre en distinta medida en todos los pacientes, siendo acumulativa. La toxicidad aguda de cisplatino sobre las funciones glomerular y tubular está bien documentada, con una reducción tanto del filtrado glomerular (GFR) como del flujo plasmático renal efectivo, acompañándose de una pérdida de magnesio y una elevación de los niveles de β_2 -microglobulina, lo que refleja una alteración de la función del túbulo contorneado proximal. En la mayoría de los casos se ha descrito una estabilización o una recuperación de la reducción del filtrado glomerular y del flujo plasmático renal efectivo en los meses o años posteriores a completar el tratamiento con quimioterapia, al mismo tiempo que se produce una normalización de la función tubular.

Toxicidad vascular

El síndrome de Raynaud es la toxicidad vascular más frecuente en los pacientes con TCG que reciben tratamiento con quimioterapia, siendo su incidencia superior con la combinación de vinblastina y bleomicina, y fundamentalmente con la asociación de cisplatino a estos dos fármacos. La sustitución de vinblastina por etopósido en combinación con cisplatino y bleomicina no reduce la incidencia. Su desarrollo tiende a ser tardío, con una mediana de tiempo de aparición de los síntomas de 10 meses. La sintomatología tiende a ser persistente. El vasoespasmo es, en general, refractario al tratamiento, aunque se han descrito algunas respuestas con nifedipino, un fármaco con actividad calcio-antagonista.

La relación entre la quimioterapia basada en cisplatino y los fenómenos tromboembólicos (infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, embolismo pulmonar) no está bien establecida. Se han descrito algunos episodios de cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares con la administración de vinblastina en monoterapia o asociada a bleomicina. Se considera que la etiología de estos fenómenos es multifactorial: ciru-

gía, periodos de inmovilización, estado de hipercoagulabilidad, hipomagnesemia, lesión del endotelio vascular de origen farmacológico y elevación de los niveles del factor von Willebrand.

La mayoría de los fenómenos tromboembólicos descritos en la literatura son de origen arterial, principalmente infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares e isquemia periférica; el resto corresponden a episodios de TVP (trombosis venosa profunda) en extremidades o abdomen y de TEP (tromboembolismo pulmonar). Por otra parte, la mayoría de los casos descritos son en pacientes con carcinoma embrionario; a este respecto, se han identificado varias líneas celulares humanas de teratocarcinoma que liberan vesículas de membrana plasmática con actividad procoagulante, lo que podría justificar la mayor asociación de los fenómenos tromboembólicos con este tipo histológico.

En un estudio retrospectivo realizado por Weijl y cols. de la Universidad de Leiden (18), se analizó la incidencia de fenómenos tromboembólicos en 179 pacientes durante el tratamiento con la primera línea de quimioterapia (BEP, PVB, otros esquemas con cisplatino o con carboplatino). A diferencia de lo descrito previamente, sólo el 17% de los episodios fueron de origen arterial. La presencia de metástasis hepáticas y la administración de dosis altas de dexametasona como tratamiento antiemético fueron identificados como factores de riesgo. La asociación con metástasis hepáticas también se ha detectado en otras neoplasias, probablemente por el deterioro del metabolismo de los factores activadores de la coagulación y la disminución de la síntesis de factores anticoagulantes. La identificación de dosis altas de glucocorticoides (dexametasona ≥ 80 mg/ciclo) es equiparable al estado de hipercoagulabilidad del síndrome de Cushing o de pacientes que reciben dosis altas de glucocorticoides por enfermedades no neoplásicas. Entre los mecanismos asociados a los glucocorticoides se puede destacar la inhibición de la actividad fibrinolítica, la disminución de los niveles del complejo factor VIII/factor von Willebrand y la reducción del flujo sanguíneo cerebral.

Se ha descrito un incremento de la incidencia de HTA diastólica, así como de los niveles de colesterol total y de LDL-colesterol y un descenso de HDL-colesterol. Factores de riesgo cardiovascular como el tabaco y la enfermedad arteriosclerótica preexistente son mencionados con frecuencia como factores de riesgo de fenómenos tromboembólicos en pacientes con TCG.

Neurotoxicidad

La neuropatía periférica y la ototoxicidad observadas en los pacientes con TCG tratados con quimioterapia han sido atribuidas fundamentalmente a la utilización de cisplatino.

Los efectos a nivel periférico se manifiestan clínicamente como una neuropatía sensitiva, con parestesias, disestesias y alteración de la sensibilidad de posición y de vibración. Estos síntomas pueden persistir durante un

periodo de tiempo prolongado. Estudios recientes han confirmado la irreversibilidad de la neuropatía periférica y sugieren que el ganglio de la raíz dorsal representa la diana principal del daño inducido por cisplatino.

La ototoxicidad se caracteriza fundamentalmente por una pérdida de la agudeza auditiva de las frecuencias altas y se relaciona no sólo con la dosis acumulativa de cisplatino, sino también con el ritmo de infusión. Entre otros factores de riesgo para su desarrollo se consideran una cifra de creatinina plasmática superior a 1,5 mg/dL, edad avanzada y deterioro previo de la agudeza auditiva.

Toxicidad pulmonar

La bleomicina es el único responsable de la toxicidad pulmonar observada en los pacientes con TCG tratados con quimioterapia. El fármaco habitualmente es administrado por vía intravenosa debido a su escasa biodisponibilidad gastrointestinal; el 70% del fármaco se excreta por el riñón sin modificación de su molécula en las primeras 24 horas tras su administración. La fibrosis pulmonar se desarrolla en alrededor del 5% de los pacientes, siendo fatal en un 2% de los casos. Se relaciona directamente con la dosis acumulada, con un incremento significativo de su incidencia con dosis superiores a 450,000 UI. El signo más precoz de la aparición de la toxicidad pulmonar es una reducción del tiempo inspiratorio y debe obligar a la interrupción inmediata de la administración de bleomicina. Los síntomas y signos posteriores son crepitantes bibasales, tos no productiva y disnea de esfuerzo. En las pruebas de función pulmonar, se detecta un descenso de la difusión de monóxido de carbono y posteriormente, hipoxia e hipercapnia. Entre las alteraciones radiológicas se incluye la aparición de nódulos subpleurales.

El riesgo de desarrollar toxicidad pulmonar por bleomicina sintomática se incrementa con la edad superior a 70 años, tratamiento con radioterapia torácica previa o concomitante con bleomicina, deterioro de función renal, altas concentraciones de oxígeno, administración en bolo intravenoso en lugar de infusión continua y enfermedad pulmonar previa; de estos, la dosis acumulativa y el deterioro de función renal son los factores de riesgo mejor establecidos. Por este motivo, es muy importante que la función renal sea monitorizada estrechamente en los pacientes que reciben bleomicina, especialmente cuando se administra cisplatino de forma concomitante o cuando existe una obstrucción ureteral.

Dado que la mortalidad es cercana al 50% y las medidas terapéuticas, como los glucocorticoides, son poco efectivas, el diagnóstico precoz de los pacientes asintomáticos y la interrupción de su administración son fundamentales. No obstante, una consideración fundamental es la ausencia de un test predictivo de toxicidad pulmonar clínicamente significativa. En el estudio llevado a cabo por O'Sullivan y cols. del RMH (*Royal Marsden Hospital*) (19), se analizaron los datos de 835 pacientes tratados con esquemas de quimioterapia basados en bleomicina (BEP, CEB, (C) BOP-BEP, PVB,

otros). En el análisis multivariante, los factores independientes predictivos del riesgo de toxicidad pulmonar fueron: filtrado glomerular (GFR) inferior a 80 ml/min, edad superior a 40 años, estadio IV al diagnóstico y dosis acumulativa de bleomicina mayor de 300.000 IU. A partir de estos datos, construyeron un modelo predictivo del riesgo de toxicidad pulmonar con combinaciones de factores utilizando la probabilidad media con cada permutación de combinaciones. Los autores concluyeron que este modelo puede proporcionar una guía útil cuando se debe considerar una reducción de dosis o la interrupción de la administración de bleomicina.

Fertilidad

Más del 80% de los pacientes tienen oligospermia en el momento del diagnóstico; aunque su etiología es desconocida, se han propuesto diversos mecanismos, incluyendo un origen autoinmune o una modificación endocrina que condiciona una alteración de la espermatogénesis. Así mismo, la quimioterapia tiene efectos agudos tanto en la espermatogénesis como en la función de las células de Leydig; la mayoría de los pacientes presentan azoospermia con elevación de la FSH durante los primeros doce meses tras completar el tratamiento. Estos efectos son reversibles en un número significativo de pacientes, puesto que aproximadamente el 50% recuperan la espermatogénesis y la función de las células de Leydig durante el segundo año tras completar la quimioterapia. Se han descrito varios factores que parecen reducir la probabilidad de recuperación de la espermatogénesis, incluyendo edad superior a 30 años, duración del tratamiento superior a 6 meses y radioterapia abdominal previa.

El impacto a largo plazo de los fármacos antineoplásicos en la función ovárica ha sido estudiado de forma extensa, especialmente en pacientes con enfermedad de Hodgkin, enfermedad trofoblástica y cáncer de mama. Desde el punto de vista histológico, los cambios observados incluyen fibrosis cortical, reducción del número de folículos y alteración de la maduración folicular. Estos cambios dan lugar a un incremento de las gonadotropinas y a una reducción del estradiol séricos. Factores como la dosis acumulativa, la duración del tratamiento y la edad en el momento del tratamiento pueden influir en la incidencia de la disfunción ovárica. Es difícil determinar el verdadero potencial reproductor de este grupo de pacientes debido a que los tamaños muestrales son pequeños y el seguimiento de las pacientes más jóvenes es relativamente de corta duración. No obstante, la tasa de infertilidad descrita es similar a la de la población normal.

Segundas neoplasias

En un 2-3% de los pacientes con TCG de origen testicular se desarrolla un segundo TCG en el testículo contralateral.

La administración de etopósido se asocia a la aparición de una leucemia aguda que se caracteriza por una

traslocación en el cromosoma 11q. La incidencia es menor del 0,5% cuando la dosis total administrada es inferior a 2.000 mg/m² y de aproximadamente del 6% cuando es superior a 3.000 mg/m²; si la mediana de dosis acumulativa es mayor de 2.400 mg/m², se ha descrito una incidencia del 0,8-1,3%. El periodo de latencia es de 2-4 años.

La incidencia de neoplasias gastrointestinales aumenta con el tratamiento de radioterapia con o sin quimioterapia concomitante. El riesgo se incrementa con el tiempo, fundamentalmente después de 10 años. El cáncer gástrico es la neoplasia más prevalente.

También se ha observado una mayor incidencia de

sarcomas de partes blandas. El periodo de latencia es prolongado, y la radioterapia está implicada en la mayoría de los casos. Esto indica la necesidad de seguimiento a largo plazo de este grupo de pacientes.

CORRESPONDENCIA:

S. Bezares

Unidad de Oncología y Cuidados Paliativos

Hospital de Mataró

Ctra. Cirera, s/n

08304 Mataró. Barcelona

BIBLIOGRAFÍA

1. IGCCCG. International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594-603.
2. Mazumdar M, Bajorin DF, Bacik J, Higgings J, Motzer RJ, Bosl GJ. Predicting Outcome to Chemotherapy in Patients with Germ Cell Tumors: The Value of the Rate of Decline of Human Chorionic Gonadotrophin and Alfa-fetoprotein During Therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2534-41.
3. Culine S, Kerbrat P, Bouzy J, et al. The optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic non-seminomatous germ cell tumors (MNSGCT) is 3 cycles of bleomycin, etoposide and cisplatin: Mature results of a randomized trial. *Pro-ASCO* (2003): abstract 1536.
4. de Wit R, Trebor Roberts J, Wilkinson PM, et al. Equivalence of three of 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: 1629-1640.
5. Saxman S, Finch D, Ganin R, et al. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: The Indiana University experience. *J Clin Oncol* 1998; 16: 702-6.
6. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: An Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1287-93.
7. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors. *Cancer* 2003; 97: 1869-75.
8. Kaye S, Mead G, Fossa S, et al. Intensive induction-sequential chemotherapy with BOP/VIP-B compare with treatment with BEP/EP four poor-prognosis metastatic non-seminomatous germ cell tumor: A randomized Medical Research Council / European Organization for Research and Treatment of Cancer study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 692-701.
9. Germà-Lluch JR, García del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Arranz JA, Gumà J, et al. Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumors of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *European Urology* 1997; 42: 553-63.
10. Chevreau C, Droz JP, Pico JL, et al. Early intensified chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in first line treatment of poor risk non-seminomatous germ cell tumors: Preliminary results of a French randomized trial. *Eur Urol* 1993; 23: 213-8.
11. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 242-53.
12. Bokemeyer K, Nichols CR, Droz JP, et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: result from international analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1864-73.
13. Packer RJ, Cohen BH, Coney K. Intracranial germ cell tumors. *The Oncologist* 2000; 5: 312-20.
14. Soboczek RM, Bogelzang NJ. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell support for germ cell tumors: a critical review. *Semin Oncol* 1999; 26: 106-18.
15. Bokemeyer C, Harstrick A, Metzner B, et al. Sequential high-dose VIP chemotherapy plus peripheral stem cell support for advanced germ cell cancer. *Ann Oncol* 1996; 7 (Supl. 5): 2590.
16. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C, Harstrick A, Beyer J, Metzner M, et al. First-line high-dose chemotherapy compare 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.
17. De Giorgi U, Papianni G, Severini G, Fiorentini G, Marangolo M, Rosti G. High dose chemotherapy in adults patients with germ cell tumors. *Cancer Control* 2003; 10: 48-56.
18. Weijl NI, Rutten MFJ, Zwinderman AH, et al. Thromboembolic events during chemotherapy for germ cell cancer: a cohort study and review of the literature. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2169-78.
19. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, Nichols J, Dearnaley DP, Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2003; 14: 91-6.

Tratamiento del cáncer de testículo recurrente

I. DURÁN, L. ROBLES, L. PAZ-ARES, H. CORTÉS-FUNES

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

RESUMEN

A pesar de que en los últimos veinte años se han conseguido importantes avances en el tratamiento de los tumores testiculares, consiguiéndose unas tasas de curación próximas al 70-80% en enfermedad avanzada con regímenes de quimioterapia basados en cisplatino (CDDP), aproximadamente un 20-30% de los pacientes serán candidatos a un tratamiento de rescate, bien por no alcanzar una respuesta adecuada con el tratamiento inicial o bien por presentar una recaída tras una respuesta completa previa.

Al contrario que en la mayoría de los cánceres humanos, los pacientes con tumores testiculares recurrentes pueden llegar a ser curados utilizando distintos abordajes, incluyendo combinaciones de quimioterapia con dosis convencionales, quimioterapia a altas dosis (QTAD) con soporte hematopoyético, cirugía de rescate y nuevos fármacos dirigidos contra dianas moleculares.

Dada la variable eficacia de los tratamientos de segunda línea y su potencial toxicidad, el manejo de estos pacientes resulta siempre un reto para el oncólogo médico.

Este artículo discute los aspectos relacionados con el inicio de un tratamiento de rescate y revisa las diferentes modalidades terapéuticas de las que se dispone en la actualidad para el manejo del cáncer de testículo recurrente.

PALABRAS CLAVE: Tumores de células germinales (TCG). Recaída. Tratamiento de rescate. QTAD.

ABSTRACT

Although there have been very important advances in the treatment of testicular cancer in the last twenty years, with cure rates of 70-80% in advanced disease, using cisplatin-based chemotherapy combinations. Around 20 to 30% of all patients will not achieve complete response or relapse after first-line therapy and become candidates for salvage therapy. Unlike most other malignancies, patients with testicular cancer can still be cured by using different approaches that include combination chemotherapy regimen (conventional doses), high dose chemotherapy (HDCT) with autologous stem-cell rescue, "desperation surgery" and new drugs against molecular targets. Because of the decreased efficacy and increased toxicity of second-line treatments, this represents an important decision point in patient care.

This article discusses the issues concerning initiation of salvage therapy and reviews the new drugs and treatment modalities for patients with recurrent germ cell tumors (GCT).

KEY WORDS: Germ cell tumors (GCT). Relapse. Salvage therapy. HDCT.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de células germinales (TCG) aunque globalmente poco frecuentes (1% de todos los tumores) representan la neoplasia más común en varones jóvenes (grupo de edad de 15 a 34 años), habiéndose observado un aumento de su incidencia en las últimas décadas por razones desconocidas (1). En el 90% de los casos, la

localización es gonadal, distribuyéndose el 10% restante entre localizaciones mediastínicas, retroperitoneales y glándula pineal (2).

Histológicamente cabe diferenciar dos variedades de TCG, seminomas y tumores no seminomatosos (TNS), con rasgos diferenciales en cuanto a comportamiento clínico y sensibilidad a los distintos tipos de tratamiento. Típicamente, los TCG testiculares crecen

localmente invadiendo las estructuras locales llegando raramente al escroto, e invaden tempranamente los vasos linfáticos facilitando su diseminación a los ganglios pélvicos y retroperitoneales. Estas neoplasias alcanzan también el torrente sanguíneo originando metástasis frecuentemente en el pulmón y otros órganos (SNC, hígado, etc.). Los estadios localizados representan aproximadamente un 40% de los casos y su tratamiento se fundamenta en la cirugía (orquiectomía inguinal), que en ocasiones ha de complementarse con radioterapia (seminoma) o quimioterapia adyuvante (TNS) dependiendo de ciertos factores de riesgo histológicos. Los estadios avanzados representan en torno al 60% del total de casos, y la piedra angular de su tratamiento es la quimioterapia basada en cisplatino, seguida de cirugía de masa residual, si procede (3). La extraordinaria sensibilidad a los regímenes de quimioterapia basados en cisplatino (CDDP) de los TCG hace que se consigan unas tasas de curación de hasta un 70-80% en pacientes con enfermedad diseminada (4). Sin embargo, alrededor de un 20-30% de los pacientes serán candidatos a un tratamiento de segunda línea, bien por no responder adecuadamente a la terapia inicial o bien por presentar una recaída tras una respuesta completa (RC) previa (5).

En este capítulo se revisarán las bases del tratamiento de los TCG recurrentes incidiendo en los siguientes aspectos:

1. Pacientes candidatos a recibir tratamiento de rescate.
2. Factores pronósticos en la recaída del cáncer testicular.
3. Esquemas terapéuticos "tradicionales".
4. Quimioterapia a altas dosis (QTAD) con soporte hematopoyético.
5. La cirugía en el tratamiento de rescate.
6. Las recaídas tardías.
7. Nuevos fármacos activos en TCG recurrente.
8. Nuevas dianas terapéuticas.

PACIENTES CANDIDATOS A RECIBIR TRATAMIENTO DE RESCATE

Ante datos clínicos, radiológicos o serológicos de progresión, bien durante el tratamiento de inducción o bien tras haber obtenido una respuesta previa, se debe plantear el inicio de una terapia de rescate. Es de suma importancia descartar previamente la posibilidad de una "falsa recaída" por una errónea interpretación de datos serológicos y/o radiológicos siendo las situaciones más comunes las que se refieren a continuación (6):

1. *Falsa elevación de marcadores*: el cáncer de testículo tiene una particularidad que lo diferencia de otras neoplasias, que es la posibilidad de evaluar, en la mayor parte de los casos, la respuesta al tratamiento mediante la determinación de dos marcadores serológicos bien conocidos, la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (BetaHCG) y la alfafetoproteína (AFP). Estos marcadores tras iniciar el tratamiento, sufrirán una elevación transitoria ("*the marker surge*"), que se

debe seguir de un descenso paulatino según unos patrones determinados (7). El hecho de que los marcadores no sigan el descenso previsto puede ser el primer dato de una respuesta inadecuada al tratamiento y puede hacernos plantear una terapia de rescate, si bien hay que descartar previamente los posibles falsos positivos. En la tabla I se reflejan las causas más comunes que pueden provocar una "falsa elevación" del marcador que induzca a un diagnóstico erróneo de recaída.

TABLA I
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ELEVACIÓN DE
MARCADORES EN TCG

Origen elevación	Marcador elevado	
	AFP (1)	BHCG
Gastrointestinal	Afectación hepática: Infecciosa Enólica/farmacológica Metastásica	
Técnico	Error de laboratorio	Error de medición por reacción cruzada con LH (2)
Secreción por otros tumores	Hepatocarcinoma	(3)
Patología congénita	Ataxiateleangiectasia Tirosinemia H Persistencia de AFP	
Otras causas	Segundo primario (4)	Segundo primario Cannabis (5)

- (1) El diferente patrón de unión a la Concaivalina A podría diferenciar la AFP de origen germinal del resto.
- (2) Actualmente la tasa de falsos positivos es muy baja por el desarrollo de anticuerpos más específicos.
- (3) Tumores de distinta estirpe (carcinomas, sarcomas y tumores hematológicos) pueden producir elevación de la BHCG.
- (4) Es imperativo realizar ecografía testicular.
- (5) El papel de los cannabinoides como causa de elevación de BHCG está cuestionada en algunos estudios.

2. "*Growing teratoma*": disminución apropiada de los valores de AFP y BHCG durante el tratamiento con progresión radiológica lenta de enfermedad tumoral previamente detectada. En este caso, se debe descartar el crecimiento de un teratoma ("*growing teratoma*"), particularmente si en la muestra de orquiectomía se objetivó teratoma como componente histológico. El planteamiento terapéutico en esta situación debiera ser su resección quirúrgica.

3. *Enfermedad pulmonar por bleomicina*: aparición de nódulos subpleurales en zonas donde no había enfermedad previamente, tras varias dosis de bleomicina con descenso apropiado de marcadores. El diagnóstico más probable es el de enfermedad pulmonar por bleomicina. El manejo de esta situación sería retirar el fármaco causante y continuar con el mismo esquema sin él o con otro alternativo.

FACTORES PRONÓSTICOS EN LA RECAÍDA DEL CÁNCER TESTICULAR

Entre los diversos tratamientos de rescate que se han utilizado en las recaídas del cáncer testicular, los esquemas de poliquimioterapia basados en cisplatino combinado con algún fármaco activo que no se hubiera recibido previamente han conseguido tasas de respuestas globales en torno al 50% y largos supervivientes de forma global entre el 15-30%. Fármacos activos en este contexto serían el *etopósido* (8), la *ifosfamida* (8), la *vinblastina* (9), la *doxorubicina* (10), el *metotrexate* (11), la *actinomicina D* (11), el *paclitaxel* (12) y la *gemcitabina* (13).

El tratamiento con altas dosis de quimioterapia (QTAD) y soporte con progenitores hematopoyéticos está cobrando cada vez mayor protagonismo desde su introducción en la década de los 80 como tratamiento de rescate para estos pacientes en situaciones clínicas determinadas. Las tasas de largos supervivientes tras emplear este tipo de tratamiento de rescate en diversos estudios realizados en los últimos diez años presentan diferencias según autores tan amplias como de un 28-54% (14,15). A pesar de que la toxicidad de los tratamientos con QTAD ha disminuido notablemente al llevarse a cabo en pacientes menos politratados, con mejor estado general y también al incrementarse la experiencia en los distintos centros que llevan a cabo el procedimiento, aun existe un considerable riesgo de toxicidad severa aguda, incluyendo al menos un 3% de muertes tóxicas en los centros de referencia (16) y toxicidades crónicas relevantes como afectación ótica, neurológica, renal, síndrome de fatiga crónica, secuelas neuropsicológicas e infertilidad.

Esta tasa de respuesta y de largos supervivientes tan variables observadas en las distintas series publicadas con los tratamientos de rescate tanto convencionales como con altas dosis de quimioterapia han suscitado el interrogante de qué factores pronósticos dependientes de la población objeto de estudio pueden estar afectando a la heterogeneidad de estos resultados.

Fossa y cols. (17) publicaron en 1999 un estudio en el que analizan 164 pacientes recidivados de un total de 795 con TCG avanzados, tratados inicialmente con una combinación basada en cisplatino en el periodo 1982-1986. Tras la recaída, los pacientes recibieron distintos tratamientos de rescate con nuevas combinaciones de quimioterapia basadas en cisplatino sin incluir altas dosis de quimioterapia. Un análisis multivariante de la serie identificó tres variables con impacto en la supervivencia tras la recidiva: *intervalo libre de progresión (ILP) inferior a dos años, respuesta inferior a respuesta completa (RC) tras la quimioterapia de inducción y cifras de marcadores elevadas en el momento de la progresión (AFP >100 kU y/o HGC >100 IU)*. De este modo establecieron dos grupos pronósticos:

1. Grupo de muy mal pronóstico.

Pacientes que cumplen los *tres factores de riesgo*. Su mediana de supervivencia (MS) es de alrededor de 7 meses, sin superar ningún paciente los tres años en la muestra estudiada.

2. Grupo de buen pronóstico.

Pacientes con *dos o menos factores de riesgo*. Tasa de supervivencia a los dos años del 56% y a los 5 años del 47%.

Considerándose a su vez dos subgrupos: aquellos con un ILP > 2 años (supervivencia a los 2 años de 74%) e ILP < 2 años (supervivencia a los 2 años del 45%).

El estudio de Fossa y cols., apuntó la importancia del tamaño y experiencia del centro donde se llevaron a cabo los tratamientos (grandes centros *versus* pequeños) aunque este factor sólo resultó significativo en el análisis estadístico univariante. Estos datos han sido apoyados por estudios posteriores, destacando el de Bono y cols. (18) que consolida esta hipótesis y destaca la mejoría global en los resultados del tratamiento de los TCG recurrentes en series más recientes probablemente por la uniformidad del tratamiento en "grandes centros" con experiencia, tanto en el manejo médico como en el tratamiento quirúrgico.

Los datos y conclusiones extraídos de este estudio han permitido una mejor interpretación de los heterogéneos resultados observados en las distintas series de tratamiento de rescate. Asimismo, cabe destacar su importancia como referencia en el diseño de nuevos ensayos donde el establecimiento de grupos pronósticos homogéneos será fundamental.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO "TRADICIONALES"

En la década de los setenta se produjo la primera "revolución" en el tratamiento de los tumores testiculares con la introducción de esquemas basados en cisplatino (CDDP) obteniendo importantes tasas de respuesta (19) y porcentajes de curación de hasta 63% incluso en enfermedad avanzada utilizando esquemas tipo PVB (platino-vinblastina-bleomicina) (20).

En 1977 surgen los primeros datos que sitúan al *etopósido* como un fármaco activo en el tratamiento de los TCG (21) pero sin respuestas mantenidas a largo plazo como agente único en tumores refractarios a platino. Estos resultados fueron mejorados al obtener remisiones completas duraderas en un 25% de los casos usado en combinación con CDDP en pacientes que habían progresado a PVB (22). Esto motivó que el *South Eastern Cancer Study Group* comparase en un ensayo randomizado de 266 pacientes con tumores de células germinales avanzados la combinación de CDDP-etopósido-bleomicina (BEP) frente al estándar en aquel momento (PVB) (23). En el análisis global de los 244 pacientes evaluables para respuesta se objetivó un mayor porcentaje de enfermos libres de enfermedad, 83 *versus* 74% a favor de BEP, aunque no estadísticamente significativo, con una menor toxicidad neuromuscular en esta rama. En el subanálisis de los 157 enfermos con enfermedad tumoral voluminosa la tasa de respuestas y la supervivencia global se halló significativamente aumentada a favor de BEP. Estos datos convirtieron dicho esquema en el estándar para la enfermedad diseminada.

De un modo similar al etopósido, la ifosfamida demostró actividad como agente único en pacientes refractarios a CDDP (24) pero limitada en el tiempo y cuando fue usada en combinación se observaron remisiones completas duraderas. Estos datos llevaron al grupo de la Universidad de Indiana a plantear un estudio en los años 1984-1989 en el que se trataron 135 pacientes con tumores testiculares diseminados que habían progresado a tratamientos basados en CDDP-VP16, habitualmente combinado con bleomicina, con la combinación VeIP (vinblastina 0,11 mg/kg/d días 1 y 2, ifosfamida 1,2 g/m²/d días 1 al 5 y CDDP 20 mg/m²/d días 1 al 5), consiguiendo una tasa de respuestas completas de 49% con un 23% de pacientes libres de recaída con un seguimiento mediano de 6 años; un grupo adicional de 10 pacientes (7,4%) quedó libre de enfermedad tras posteriores tratamientos con QTAD y/o cirugía (25). Asimismo este estudio no observó beneficio en la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo, en el subgrupo de pacientes con TCGNS de origen extragonadal y señaló como toxicidad más importante la hematológica con unas tasas de neutropenia que precisaron ingreso hospitalario en un 71% de los casos con un 27% de trombopenia y un 49% de anemia que requirieron soporte con hemoderivados. Estas toxicidades fueron calificadas como manejables y fueron en buena medida compensadas por las tasas de respuesta y supervivencia obtenidas. De este modo, Loehrer y cols., concluyeron que VeIP se podía considerar un régimen válido en el tratamiento de los TCGs recurrentes consiguiéndose hasta 1/3 de largos supervivientes en los tumores de origen gonadal, precisándose nuevas terapias en el caso de las neoplasias extragonadales.

Otros estudios como el del grupo del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (26) y el de Pizzocarro y cols., del Instituto de Tumores de Milán (27), reportaron datos similares en cuanto a respuestas y largos supervivientes libres de enfermedad (Tabla II).

TABLA II

ESTUDIOS DE TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO DE RESCATE EN TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

	Centros investigadores		
	Universidad de Indiana	MSKCC (Nueva York)	Instituto de Tumores (Milán)
Esquema quimioterapia	VeIP	VeIP/VIP	PEI/PVI
Nº pacientes	135	56	36
Respuestas completas	67 (49,6%)	20 (36%)	20 (56%)
Pacientes sin recidiva	32 (23,7%)	13 (23%)	15 (42%)
Seguimiento mediano	72 meses	52 meses	48 meses

En relación a los tumores seminomatosos, se estima que aproximadamente un 10% de los pacientes necesitarán tratamiento de rescate siendo los resultados descritos con VeIP superiores en tasa de respuestas completas y en porcentaje de largos supervivientes a los obtenidos

con tumores no seminomatosos según los datos referidos por Miller y cols. del Grupo de la Universidad de Indiana. Este estudio se llevó a cabo de forma retrospectiva en 24 pacientes con seminoma puro que habían progresado después ser tratados con esquemas basados en CDDP (28). En un estudio más reciente, estos datos fueron refrendados por Vuky y cols. del MSKCC, donde en 27 casos de seminoma que precisaron tratamiento de rescate (15 con dosis convencionales y 12 con QTAD y soporte con progenitores hematopoyéticos) los resultados fueron superiores a los obtenidos en TCGNS, observando un 50% de largos supervivientes (29).

Mención especial merece el tratamiento de las recaídas de los tumores de células germinales extragonadales. Saxman y cols., de la Universidad de Indiana, revisaron su casuística de 73 pacientes junto con los escasos datos de otras series, concluyendo que la respuesta al tratamiento de rescate en este tipo de tumores es pobre, con sólo un 7% de largos supervivientes a pesar de combinar esquemas de quimioterapia convencional y quimioterapia a altas dosis. Concluyeron que era preciso buscar nuevas estrategias en el manejo de esta patología (30).

Estos datos se han visto corroborados en posteriores trabajos, debiendo mencionarse un estudio retrospectivo multicéntrico europeo-americano publicado por Hartmann y cols. en JCO 2001, donde se revisaron 142 pacientes con recaídas de tumores germinales extragonadales previamente tratados con regímenes basados en cisplatino entre 1975-1996. Las conclusiones del estudio apuntan que las tasas de respuesta y supervivencia con tratamientos de rescate (incluyendo altas dosis de quimioterapia con soporte de progenitores hematopoyéticos) son inferiores a las de los tumores gonadales, con una tasa de largos supervivientes del 19%. La localización mediastínica y una inadecuada respuesta al tratamiento inicial con CDDP fueron identificados como factores pronósticos negativos (31).

Otro fármaco que merece ser mencionado dentro de los denominados tratamientos de rescate "tradicionales" es el VP-16 en monoterapia. Distintos estudios entre los que destaca el referido por Miller y cols. (32), confirman su actividad, administrado diariamente por vía oral, convirtiéndose en un recurso válido como alternativa terapéutica en el paciente que ha progresado a otros tratamientos de rescate.

QUIMIOTERAPIA A ALTAS DOSIS EN LOS TCG TESTICULARES RECURRENTES

Los tumores germinales representan un modelo de neoplasia idóneo para tratamiento con quimioterapia a altas dosis. Factores que apoyan este planteamiento serían: su gran quimiosensibilidad incluso en recaídas sucesivas, la temprana edad de presentación, el aceptable estado general que suelen presentar los pacientes y la infrecuente afectación de la médula ósea por la enfermedad.

Los primeros esquemas de quimioterapia a altas dosis en tumores recurrentes de células germinales se comenzaron a ensayar en los años 70 pero hasta la década

da de los 80 no se desarrollaron plenamente. Estos primeros esquemas estaban compuestos por ciclofosfamida, etopósido o ambos (33-35). Después de la introducción del cisplatino en los protocolos de poli quimioterapia para los TCG y la evidencia de la relación dosis-respuesta y dosis-supervivencia se trató de incluir dentro de los esquemas de altas dosis pero su nefrotoxicidad impidió su uso óptimo. La observación de que el carboplatino era igualmente activo pero que su toxicidad limitante de dosis era la hematológica por lo que se adaptaba bien a los esquemas de altas dosis propició su inclusión en este tipo de terapias. Desde que Nichols y cols. desarrollaran la combinación VP-16-CBDCA para TCG refractarios en 1989 (36), estos dos fármacos se han mantenido como eje fundamental alrededor del cual se han ido añadiendo distintas combinaciones o secuencias en la QTAD de los TCG.

Los primeros estudios fase I-II publicados en la década de los 80 mostraron respuestas objetivas a uno o dos ciclos de QTAD en cortas series de pacientes politratados y/o refractarios que oscilaban entre 44-70%. En una casuística limitada pero significativa desde el punto de vista clínico se observaron supervivientes a largo plazo (15-25%) entre los respondedores. Estos resultados eran aparentemente superiores a los obtenidos con los tratamientos "convencionales" en ese contexto. Progresivamente los tratamientos fueron llevados a cabo en pacientes más seleccionados, menos politratados y con mejores medidas de soporte. A mediados de los años 90 la introducción del soporte hemopoyético con progenitores de sangre periférica supuso un avance significativo en cuanto al tiempo de recuperación de la toxicidad hematológica (37). Desde esos primeros estudios en que la QTAD se llevaba a cabo directamente sobre pacientes politratados con gran volumen tumoral y con soporte

hemopoyético derivado de autotrasplante de médula ósea, se ha evolucionado a la utilización de esquemas de inducción previos para movilizar progenitores hemopoyéticos, reducir volumen tumoral y comprobar la sensibilidad al platino de la enfermedad.

En la última década se han diseñado diversas estrategias para mejorar el resultado de la QTAD en el contexto de los TCG recurrentes (Tabla III).

La realización de doble trasplante tras una quimioterapia de inducción fue explorada por Rodenhuis y cols. con CBDCA-VP16-Thiotepa en 35 pacientes con 19 (54%) libres de enfermedad tras un seguimiento mediano de 26 meses (38). Broun y cols. utilizaron la misma idea en 25 pacientes empleando CBDCA-VP16 tras un régimen convencional de rescate. Obtuvieron 13 de 25 (52%) libres de enfermedad con un seguimiento mediano de 26 meses (39). Hoy en día, el tratamiento con 2 ó 3 ciclos de QTAD como terapia intensiva es una práctica extendida aunque no haya sido comparada directamente con esquemas de una sola intensificación. La incorporación de nuevos fármacos fue estudiada por Motzer y cols. quienes incluyeron el paclitaxel en un régimen de inducción intenso consistente en taxol-ifosfamida cada 14 días x 2 ciclos seguido de tres ciclos de QTAD con CBDCA-VP16 con soporte de progenitores de sangre periférica (SPHSP). En su serie de 37 pacientes, 15 (41%) permanecían libres de enfermedad con un seguimiento mediano de 30 meses (40). Rick y cols. realizaron un estudio de diseño similar con paclitaxel-ifosfamida-cisplatino x 3 ciclos seguido de QTAD con CBDCA-VP16-Thiotepa (CET) x 1,20 de 62 pacientes (32%) estaban libres de recaída con un seguimiento mediano de 3 años (41). Estudios con la utilización de QTAD sin esquemas previos de inducción han sido explorados con tasas de respuestas entre 28-57% (42-44).

TABLA III

DIVERSOS PLANTEAMIENTOS RECIENTES DE TRATAMIENTO CON ALTAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA Y RESCATE CON PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES RECURRENTES

<i>Estrategia QTAD</i>	<i>Estudio</i>	<i>Nº de pacientes</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Supervivencia libre de recaída y seguimiento mediano</i>
Doble trasplante post-inducción	Rodenhuis (38)	35	VP-IFO x 1 (dosis convenc.) Movilización y aféresis CBDCA-VP x 1 (dosis intermedias) CBDCA-VP-THIOTEPA x 2 (altas dosis)	57% a 39 meses
	Broun (39)	25	QT de rescate (varios esquemas convencionales) CBDCA-VP x 2 (altas dosis)	52% a 26 meses
Inducción intensiva incluyendo paclitaxel seguido de QTAD	Motzer (40)	37	IFO-PACLITAXEL/ 2 sem x 2 CBDCA-VP x 2 (altas dosis)	41% a 30 meses
	Rick (41)	62	PACLITAXEL-IFO-CDDP x 3 CBDCA-VP-THIOTEPA x 1 (altas dosis)	34% a 36 meses
QTAD en primera línea sin quimioterapia de inducción previa	Margolin (42)	20	CBDCA-VP x 1 (altas dosis)	45% a 45 meses
	Bathia (43)	65	CBDCA-VP x 2 (altas dosis)	57% a 39 meses
	Ayash (44)	29	CBDCA-VP x 2 (altas dosis)	28% a 60 meses

Modificado de Di Giorgi, Cancer Control. Jan-Feb 2003

Estos resultados tan dispares, igual que ocurría con los obtenidos con los tratamientos de rescate convencionales, han sido atribuidos en mayor medida a la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los distintos estudios más que a la distinta eficacia de los diferentes esquemas terapéuticos utilizados. En este sentido, Beyer y cols. publicaron en 1996 un estudio retrospectivo multicéntrico que involucró a 310 pacientes que habían recibido QTAD por una situación de recidiva o refractariedad, donde se trataba de buscar factores pronósticos del tiempo libre hasta la progresión después de la intensificación (45). En el análisis multivariante resultaron determinantes: los pacientes en progresión antes de la QTAD, la localización mediastínica de tumores no seminomatosos, el criterio de refractariedad al tratamiento con cisplatino previo a la QTAD (estabilidad de la enfermedad o respuesta mantenidas menos de 4 semanas tras el final de la QT de inducción), el criterio de refractariedad absoluta (progresión de la enfermedad durante el tratamiento) y la elevación de BHCG por encima de 1.000 U/L previo a la QTAD. Se pudo elaborar un modelo con estos factores estableciendo tres grupos pronósticos (Tabla IV).

TABLA IV

GRUPOS PRONÓSTICOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE BEYER Y COLS. (1996) PARA PACIENTES RECIDIVADOS QUE VAN A RECIBIR QTAD COMO TRATAMIENTO DE RESCATE

Categorías pronósticas	Supervivencia libre de enfermedad a 2 años	Supervivencia global a 2 años
Bajo riesgo (puntuación 0)	51%	61%
Riesgo intermedio (puntuación 1-2)	27%	34%
Alto riesgo (puntuación >2)	5%	8%

Puntuación 1: en progresión antes de la QTAD, la localización mediastínica de tumores no seminomatosos y el criterio de refractariedad al tratamiento con Cisplatino previo a la QTAD
Puntuación 2: el criterio de refractariedad absoluta y BHCG por encima de 1000 U/L preQTAD.

Estos grupos identificados por Beyer han servido para explicar muchas diferencias observadas en los ensayos clínicos publicados hasta la fecha y también para llevar a cabo diseños racionales de futuros ensayos clínicos en este contexto.

Hoy en día podemos identificar tres grupos de pacientes en los que podría justificarse el empleo de la QTAD con SPHSP en el contexto de TCG recurrentes. Estas situaciones en las que los esquemas convencionales ofrecen pobres expectativas de curación serían: los pacientes refractarios a la primera línea de tratamiento para enfermedad avanzada (no así los absolutamente refractarios donde es más difícil justificar la indicación por los pobres resultados observados), pacientes que

responden parcialmente al tratamiento de primera línea pero no quedan libres de enfermedad y los pacientes con segundas o sucesivas recidivas (46).

En cuanto al tratamiento de la primera recidiva con QT a dosis convencionales (QTDC), diversos esquemas han mostrado eficacia similar como anteriormente se comentó (VeIP, VIP, TIP, PEI). Estos esquemas no han sido convenientemente comparados entre sí y podrían considerarse hipotéticamente equivalentes. Hoy en día no hay datos para afirmar que en el tratamiento de la enfermedad recurrente tras RC sea preferible el enfoque con QTAD al de la QTDC. De hecho, el único estudio randomizado del que disponemos hasta el momento fue comunicado en el congreso de la ASCO 2002 y ha resultado hasta la fecha negativo (47). Doscientos ochenta pacientes fueron reclutados en situación de recurrencia tras una primera línea basada en cisplatino a la que habían respondido de forma completa o al menos incompleta. La randomización era a 4 ciclos de VeIP *versus* 3 ciclos de VeIP seguidos de QTAD con CBDCA-VP16-CTX. Las tasas de RC y RP-marcadores negativos fueron de 41-17% en la rama convencional y de 44-18% en la rama de altas dosis. La supervivencia global en ambos brazos con un seguimiento mediano de 3 años es del 53%.

A falta de datos más sólidos, una práctica extendida es la de ofrecer un tratamiento intensivo a aquellos pacientes con factores pronósticos adversos en la recaída y uno convencional en el caso contrario. En este sentido hay tendencias diversas según los distintos grupos de trabajo. La Universidad de Indiana propugna un tratamiento de inducción seguido de QTAD con CBDCA-VP16 (700 mg/m² y 750 mg/m²) x 3 intensificaciones sucesivas *a todos los pacientes con cáncer testicular recurrente no seminomatoso* basado en sus resultados de supervivencia y la poca toxicidad observada con respecto a terapias convencionales (43). Este mismo grupo reserva el esquema de rescate convencional VeIP para seminomas recurrentes (28). Por otro lado, en el MSKCC existe la experiencia de resultados muy favorables en pacientes sin factores pronósticos adversos en el momento de la recaída con el esquema TIP. Con un 77% de respuestas completas (23/30), el 73% (22/30) permanece libre de progresión con un seguimiento mediano de 33 meses (48). En 37 pacientes con factores pronósticos adversos, el mismo grupo del MSKCC ha empleado la inducción con ifosfamida y taxol cada 14 días x 2 ciclos seguido de 3 intensificaciones con CBDCA-VP16 con un 41% de pacientes libres de recaída a 30 meses de seguimiento mediano (49). Precisamente, un ensayo actualmente promovido por el MSKCC pretende comparar la terapia de rescate con QTDC (TIP) frente al esquema de inducción con paclitaxel-ifosfamida seguido de CBDCA-VP16 x 3 en pacientes en primera recaída para intentar contestar a esta cuestión.

CIRUGÍA DE RESCATE

El papel de la cirugía como tratamiento complementario a la quimioterapia, mediante la resección de masas residuales tras la normalización de marcadores en

pacientes con TCG avanzados está claramente establecido en el manejo terapéutico estos tumores (50).

En el caso de los TCG recurrentes, el lugar de la cirugía ha sido mucho más controvertido y debatido. Tradicionalmente la cirugía como tratamiento complementario, sólo se consideraba, cuando se había producido una normalización de los marcadores, estimándose que cifras elevadas persistentes de los mismos, significaban irreseccabilidad y muy mal pronóstico (51).

Más recientemente distintos grupos comunican resultados favorables de SLE tras cirugía y posterior quimioterapia, a pesar de marcadores elevados. Así, Cassidy y cols. analizan su experiencia y destacan la importancia que puede tener la cirugía de rescate en el subgrupo de pacientes que no responden a tratamientos de quimioterapia, que mantienen marcadores altos y que tienen masas tumorales reseccables (52). Posteriores estudios como el de Murphy y cols. (53) y el de Ravi y cols. (54) consolidaron esta idea refiriendo datos de SLE de 33 y 57% respectivamente tras cirugía de rescate. Foster y cols., del grupo de la Universidad de Indiana, acuñaron el término "*desperate surgery*", refiriéndose a aquellos pacientes, que se habían considerado quimiorrefractarios por no lograr la normalización de los marcadores a pesar de varias líneas de tratamiento quimioterápico y que eran intervenidos de sus masas tumorales consiguiendo resultados muy positivos con disminución de los valores de AFP y BHGC y largas supervivencias tras complementar el tratamiento con quimioterapia (55).

En estudios más recientes, como el del Grupo de la Universidad de Bonn, se ha revisado la casuística y se han evaluado posibles criterios pronósticos en pacientes sometidos a cirugía con marcadores persistentemente elevados, concluyendo que los factores más importantes son la *localización* y *extensión* del tumor residual (las metástasis solitarias localizadas en retroperitoneo representan el caso más favorable) y globalmente combinando todos los datos de la literatura el parámetro individual favorable más importante es la resección completa de una lesión única (56).

Se puede concluir afirmando que determinados pacientes con TCG avanzados que no han respondido a quimioterapia, pueden ser curados mediante cirugía. El éxito de dicho tratamiento radicarán en los criterios de selección quirúrgicos y en la resección completa de la masa residual. Es muy importante no demorar la indicación de una cirugía de rescate cuando es oportuna por continuar con tratamientos quimioterápicos ineficaces y también lo es contar con la experiencia de un equipo quirúrgico preparado para abordar con radicalidad estas situaciones.

RECAÍDAS TARDÍAS

La mayor parte de los casos de recaída de los TCG suceden dentro de los primeros dos años desde el inicio del tratamiento, denominándose recaídas tempranas. Con tratamientos de segunda línea basados en QTDC o QTAD, estos pacientes conseguirán tasas de supervivencia a largo plazo que variarán según los diferentes factores pronósticos presentes en la recidiva comentados anteriormente.

Un pequeño grupo de pacientes recaerá después de transcurridos 2 años, considerándose recaídas tardías (56). Distintos autores han presentado series de este tipo de pacientes (57), incluyendo una de nuestro Centro reportada por Lianes y cols. (58), donde se subraya el peculiar comportamiento clínico e irregular respuesta a los tratamientos de estos tumores que difiere del resto de los TCG y que es resumida por George y cols. en los siguientes aspectos (56):

—Su incidencia es de aproximadamente 2-3%, el retroperitoneo y los pulmones son las localizaciones más comunes.

—La alfafetoproteína (AFP) es el marcador más comúnmente elevado.

—Raramente alcanzan la curación con quimioterapia siendo la cirugía de rescate el tratamiento definitivo en la mayoría de los casos, sin existir datos concluyentes que demuestren beneficio de la QT neoadyuvante o adyuvante como complemento al tratamiento quirúrgico.

—Los pacientes con TCG una vez tratados, son susceptibles de presentar recaídas tanto tempranas como tardías, justificando un seguimiento "de por vida".

—Los pacientes que presentan una recaída tardía sin haber recibido nunca QT representan un subgrupo particular que precisará de un manejo más individualizado, considerándose válidas distintas estrategias (sólo QT, QT-neo y cirugía o sólo cirugía).

Estudios más recientes han estudiado el perfil molecular de las recaídas tardías, buscando los posibles mecanismos que expliquen su peculiar comportamiento biológico. El grupo de la Universidad de Indiana ha investigado el papel de tres factores moleculares-genéticos, tales como el FoxD3 (regulador de la transcripción y represor de diferenciación, con un papel crítico en la diferenciación de células madre embrionarias), Apell (enzima multifuncional implicada en el mecanismo de reparación de lesiones del DNA inducidas por CDDP e implicada en la regulación de la transcripción) y las anomalías del cromosoma 12 (isocromosoma 12p o el exceso de copias de 12p) sin alcanzar resultados concluyentes.

NUEVOS FÁRMACOS

A pesar de los importantes avances en el tratamiento de los TCG recurrentes, un porcentaje significativo de pacientes, no responderá al tratamiento de rescate "convencional", a la quimioterapia a altas dosis ni a la cirugía de rescate, representando un subgrupo de muy mal pronóstico. Estos casos serán candidatos a nuevas terapias (59).

En los últimos años se han desarrollado diferentes estudios fase I y fase II que han evaluado toxicidad y actividad de distintos fármacos con diversos resultados.

Podemos hablar de *agentes no activos* o con *escasa actividad*, tales como topotecán, irinotecán, vinorelbina y dosis altas de epirubicina, que no han mostrado eficacia en los estudios realizados (60-62).

Algunos agentes presentan una actividad limitada como muestran los datos referentes al oxaliplatino que presentó el grupo Alemán con resultados pobres con

tasas de respuesta del 13% que atribuyeron a la selección de una población de pacientes con múltiples factores de mal pronóstico (63).

Por último citar dos agentes que podríamos considerar como eficaces y activos, se trata del paclitaxel (Taxol®) y de la gemcitabina.

Motzer, del grupo del Memorial SKCC, reporta datos sobre la eficacia del paclitaxel tanto como agente único, alcanzando tasas de respuesta que oscilan entre un 11% a un 26% según las diferentes series (12), como en combinación con otras drogas. Destacan los resultados presentados por este autor con paclitaxel, ifosfamida y cisplatino (esquema TIP) (48) en relación a un estudio fase I-II para evaluar la toxicidad y eficacia de dicho esquema como tratamiento de segunda línea a un grupo de pacientes con factores pronósticos favorables (RC al tratamiento de primera línea y localización testicular). Dicho estudio confirma la alta tasa de respuestas con la combinación mencionada y destaca la importancia de la selección de los pacientes según factores pronósticos, concluyendo que 4 ciclos del esquema TIP puede ser un tratamiento eficaz de segunda línea para TCG recurrentes en el subgrupo de *pacientes con factores pronósticos favorables*, como ya se ha citado en apartados anteriores. El paclitaxel ha sido igualmente utilizado en combinación con ifosfamida en el MSKCC, como esquema de inducción para posterior leucoaféresis y tratamiento con QTAD y soporte con progenitores de sangre periférica (TASPE). Los resultados parecen prometedores con tasas de respuesta elevadas y supervivientes a largo plazo en pacientes con factores pronósticos desfavorables (49).

Respecto a la gemcitabina, existen estudios fase II que avalan su actividad como agente único con tasas de respuesta que oscilan entre 15 y un 20% según los distintos estudios (64,65), así como datos en combinación, destacando el estudio con paclitaxel-gemcitabina presentado por el equipo de la Universidad de Indiana, que si bien en términos globales no parece alcanzar tasas de respuesta superiores a dichos fármacos en monoterapia, es interesante reseñar el hecho de observar algunas remisiones duraderas que no se objetivaron en tratamientos con agentes únicos (66).

NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS

En los últimos años se ha producido un avance significativo en el conocimiento del "perfil molecular" de las diferentes neoplasias, lo cual ha conducido a la identificación de factores con valor pronóstico o predictivo y a generar posibles "dianas moleculares" susceptibles de un tratamiento dirigido. Todo ello está conduciendo al desarrollo de nuevos fármacos que actúan de forma selectiva en función de la presencia de determinadas alteraciones moleculares.

Dentro del campo de los TCG hay tres líneas de trabajo que podrían conducir por un lado al desarrollo de nuevas terapias y por otro a la identificación de pacientes refractarios a los tratamientos "convencionales":

1. Los cuatro miembros de la familia de receptores tirosina-quinasa EGFR: EGFR (ERB-B1), ERB-B2, ERB-B3

y ERB-B4, han sido bien caracterizados en diversas neoplasias observando que además de poseer valor pronóstico en algunos tumores tienen también valor predictivo de respuesta a determinados tratamientos citotóxicos y hormonales. En la actualidad se dispone de distintos tipos de inhibidores terapéuticos dirigidos tanto al dominio extracelular del receptor, como es el caso de los anticuerpos monoclonales Cetuximab (C225) y el Trastuzumab, como aquellos que bloquean de forma competitiva el lugar de unión del ATP del dominio tirosina-quinasa del receptor, como el ZD 1839 (Iressa). Las tasas de expresión de estos receptores y su significado clínico han sido escasamente estudiados en TCG y han dado lugar a resultados controvertidos (67, 68).

2. La sobreexpresión del protooncogén c-kit y su papel como diana terapéutica para el Imatinib (Gleevec®) ha sido ampliamente estudiado en los sarcomas del estroma gastrointestinal (GIST) y en la leucemia mieloide crónica (LMC). En los TCG, se localiza en 12q y parece expresarse mayoritariamente en los seminomas y tejido testicular con espermatogénesis conservada (68). Esto ha llevado a sugerir que su pérdida pudiera estar relacionada en la génesis de las estirpes no seminomatosas. Tian y cols. han comunicado la existencia de mutaciones activadoras de este receptor tirosina-quinasa. Al menos dos grupos han estudiado el posible papel del c-kit como marcador pronóstico de refractariedad a la quimioterapia basada en cisplatino con resultados divergentes en dos cohortes de un reducido número de pacientes. Un ensayo clínico en curso en nuestro centro está evaluando la actividad del inhibidor de c-kit, (Imatinib) en pacientes con TCG refractarios que expresan el citado receptor mediante IHQ.

3. La conocida disminución en la capacidad para reparar las lesiones inducidas en el DNA por el CDDP de los TCG (que explica su sensibilidad a estos tratamientos) parece deberse, al menos en parte, a una cierta imposibilidad para llevar a cabo las etapas iniciales de escisión del mecanismo de reparación NER (*nucleotide excision repair*) (69). Esto podría deberse a una disminución en los niveles de actividad de XPA y ERCC1, como sugieren observaciones *in vitro* (70). Esta hipótesis ha sido considerada en otras patologías (tumores digestivos tratados con oxaliplatino, cáncer de pulmón u ovario tratado con cisplatino), observando cómo niveles elevados de ERCC1 (mRNA) se asocian a bajas tasas de respuesta en tratamientos con CDDP (71,72). Al respecto no existen hasta el momento datos definitivos en TCG.

En definitiva, hasta la fecha no existe evidencia clara de la relevancia clínica ni terapéutica de ningún marcador molecular en TCG (73), existiendo, sin embargo, datos que sugieren la implicación de algunos genes en la transformación maligna de la célula germinal (ciclina D2, C-Kit), y de otros en la respuesta a cisplatino (p53, MDM2, ERCC1).

La utilidad futura de los inhibidores específicos de dianas moleculares cuya expresión y significado en TCG son todavía inciertos está por dilucidar con nuevos estudios que impliquen un mayor número de parámetros y pacientes.

Queda por tanto abierta la posibilidad futura de desarrollar nuevas terapias de índole molecular que pudieran

mejorar los resultados obtenidos hasta la fecha en nuestros pacientes con TCG que no hubieran respondido a los tratamientos actualmente disponibles. A tal efecto se está llevando a cabo un estudio en nuestro centro donde se analiza la expresión de distintos marcadores moleculares y su posible papel como marcadores pronósticos y potenciales dianas terapéuticas en TCG avanzados.

CORRESPONDENCIA:

I. Durán
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario 12 de Octubre
Ctra. de Andalucía, km. 5,400
28041 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

- Bosl GJ, Motzer MD. Testicular germ-cell cancer. *N Eng J Med* 1997; 337; 4: 242-53.
- Collins DH, Pugh RCB. Classification and frequency of testicular cancer. *Br J Urol* 1964; 36 (Supl. 1): 1-11.
- Paz-Ares L, Lianes P, Cortés Funes H. Management of malignant germ cell tumours. *Annals of Oncology* 1994; 5: 457-62.
- Einhorn LH. Treatment of testicular cancer: A new improved model. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1777-81.
- Mead GM, Stenning SP, Parkinson MC, et al. The second medical research council study of prognostic factors in nonseminomatous germ cell tumours. Medical Research Council Testicular Tumour Working party. *J Clin Oncol* 1992; 10: 85-94.
- Horwich A (Editor). Testicular cancer, investigation and management. Chapman & Hall Medical 1996. p. 35-40.
- Horwich A, Peckham MJ. Serum tumor marker regression rate following chemotherapy for malignant teratoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20: 1463-70.
- Loehrer PJ, Einhorn LH, Williams SD. VP-16 plus Ifosfamide plus cisplatin as salvage therapy in refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 528-36.
- Loehrer PJ, Gonin R, et al. Vinblastine plus Ifosfamide plus Cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2500-4.
- Lederman GS, Garnick MB. Possible benefit of doxorubicin treatment in patients with refractory germ cell cancer. *Cancer* 1986; 58: 2393-8.
- Levi JA, Thomson D, Harvey V, et al. Effective salvage chemotherapy with etoposide, dactinomycin and methotrexate in refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 27-32.
- Motzer RJ. Paclitaxel in salvage therapy for germ cell tumors. *Semin Oncol* 1997; 24, 5 (Supl. 15): s15-83-s15-85.
- Bokemeyer C, Gerl A, et al. Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatin refractory testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17; 2: 512-16.
- Ayash LJ, Clarke M, Silver SM, et al. Double dose-intensive chemotherapy with autologous stem cell support for relapsed and refractory testicular cancer: the University of Michigan experience and literature review. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 939-47.
- Rodenhuis S, de Wit R, de Mulder, et al. A multi-center prospective phase II study of high-dose chemotherapy in germ-cell cancer patients relapsing from complete remission. *Ann Oncol* 1999; 10: 1467-73.
- Rosti G, Ferrante P. EBMT Solid Tumors Working Party and Registry 2000 Report. Faenza (Italy); C.E.L.I. Edizioni, 2001.
- Fossa SD, Stenning SP, 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.
- Bono JS, Paul J, et al. Improving the outcome of salvage treatment for non-seminomatous germ cell tumours (NSGCT). *Br J Cancer* 2000; 83: 426-30.
- Higby DJ, Wallace HJ, Albert DJ, et al. Diamminodichloroplatinum. A phase I study showing responses in testicular and other tumors. *Cancer* 1974; 33: 1219-25.
- Einhorn L, Donohue JP. PVB in disseminated testicular cancer. *Am Intern Med* 1977; 87: 293-8.
- Williams SD, Einhorn LH, Greco FA, et al. VP-16-213 a salvage therapy for refractory germinal neoplasm. *Cancer* 1980; 46: 2154-8.
- Hainsworth JD, Williams SD, Einhorn LH, et al. Successful treatment of resistant germinal neoplasm with VP-16 and cisplatin: Results of a Southeastern Cancer Study Group trial. *J Clin Oncol* 1985; 3: 666-71.
- Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. Treatment of disseminated germ cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987; 3116: 1435-40.
- Wheeler BM, Loehrer PJ, Williams SD, et al. Ifosfamide in refractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1986; 4: 28-34.
- Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998; 16; 7: 2500-4.
- 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; 7: 2559-63.
- Pizzocaro G, Salvioni R, Piva L, et al. Modified cisplatin, etoposide (or vinblastine) and ifosfamide salvage therapy for male germ cell tumors. Long term results. *Ann Oncol* 1992; 3: 211-16.
- Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, et al. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol* 1997; 15; 4: 1427-31.
- Vuky J, Tickoo SK, Sheinfeld J, et al. Salvage Chemoterapy for patients with advanced pure seminoma. *J Clin Oncol* 2002; 20; 1: 297-301.
- Saxman SB, Nichols CR, Einhorn LH. Salvage chemotherapy in patients with extragonadal nonseminomatous germ cell tumors: the Indiana University Experience. *J Clin Oncol* 1994; 12; 7: 1390-3.
- Hartmann JT, Einhorn L, Nichols CR, et al. Second-line chemotherapy in patients with relapsed extragonadal nonseminomatous germ cell tumors: Results of an international multicenter analysis. *J Clin Oncol* 2001; 19; 6: 1641-8.
- Miller J, Einhorn LH. Daily oral VP-16 in refractory germ cell tumors. *Semin Oncol* 1990; 17: 36-9.
- Buckner CD, Clift RA, Fefer A, et al. High dose cyclophosphamide for the treatment of metastatic testicular neoplasms. *Cancer Chemother Rep* 1974; 58: 709-14.
- Wolff SN, Johnson DH, Hainsworth JD, et al. High-dose VP-16 monotherapy for refractory germinal malignancies: a phase II study. *J Clin Oncol* 1984; 2: 271-4.
- Postmus PE, de Vries EG, de Vries-Hospars HG, et al. Cyclophosphamide and VP 16 with autologous bone marrow transplantation: a dose escalation study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20: 777-82.
- 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.
- Beyer J, Schwella N, Zingsem J, et al. Hematopoietic rescue after high-dose chemotherapy using autologous peripheral blood progenitor cells or bone marrow: a randomized comparison. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1328-35.

38. Rodenhuis S, de Wit R, de Mulder PH, et al. A multi-center prospective phase II study of high-dose chemotherapy in germ-cell cancer patients relapsing from complete remission. *Ann Oncol* 1999; 83: 844-7.
39. Broun ER, Nichols CR, Gize G, et al. Tandem high dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for initial relapse of testicular germ cell cancer. *Cancer* 1997; 79: 1605-10.
40. 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.
41. Rick O, Bokemeyer C, Beyer J, et al. Salvage treatment with paclitaxel, ifosfamide and cisplatin plus high dose carboplatin, etoposide and thiotepa followed by autologous stem-cell rescue in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 81-8.
42. Margolin BK, Doroshow JH, Ahn C, et al. Treatment of germ cell cancer with two cycles of high-dose ifosfamide, carboplatin and etoposide with autologous stem-cell support. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2631-7.
43. Bhatia S, Abonour R, Porcu P, et al. High-dose chemotherapy as initial salvage in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3346-51.
44. Ayash LJ, Clarke M, Silver SM, et al. Double dose-intensive chemotherapy with autologous stem cell support for relapsed and refractory testicular cancer: the University of Michigan experience and literature review. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 939-47.
45. Beyer J, Kramar R, Mandanas W, et al. High dose chemotherapy as salvage treatment in Germ Cell Tumors: a multivariable analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2638-45.
46. Rick O, Siegert W, Beyer J. High-dose salvage chemotherapy. Germ cell tumor treatment results in Germany. *Int J Cancer* 1999; 83: 839-40.
47. Rosti G, Pico JL, Wandt H, et al. High dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumors: first results of a prospective randomised trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). IT-94 study. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 716 (Abstract).
48. 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, 12: 2413-8.
49. 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.
50. Sheinfeld J, Herr HW. Role of surgery in management of germ cell tumors. *Semin Oncol* 1998; 25: 203.
51. Einhorn LH, Williams SD, Mandelbaum I, et al. Surgical resection in disseminated testicular cancer following chemotherapeutic cytoreduction. *Cancer* 1981; 48: 904-8.
52. Cassidy J, Lewis Cr, Kaye SB, Kirk D. The changing role of surgery in metastatic non-seminomatous germ cell tumour. *Br J Cancer* 1992; 65: 127-9.
53. Murphy BR, et al. Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumours. *J Clin Oncol* 1993; 11: 324-9.
54. Ravi R, et al. Surgery as salvage therapy in chemotherapy-resistant nonseminomatous germ cell tumours. *Br J Urol* 1998; 81: 884-8.
55. Foster RS, Donohue JP. Can retroperitoneal lymphadenectomy be omitted in some patients after chemotherapy? *Urol Clin North Am* 1998; 25: 479.
56. 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; 1: 113-22.
57. Baniel J, Foster RS, Goin R, et al. Relapse of testicular cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1170-76.
58. Lianes P, Paz-Ares L, Rivera F, et al. Late recurrence in malignant germ cell tumors. *Ann Oncol* 1992; 3: 165 (Supl. 5, abstr).
59. Sandler AB, Cristou A, Fox S, et al. A phase II trial of Paclitaxel in refractory germ cell tumors. *Cancer* 1998; 82; 7: 1381-86.
60. Bokemeyer C, Droz JP, Hanauske A, et al. Treatment of relapsed NSGCT with vinorelbine: A trial of the Phase I-II Study Group of the association for medical oncology of the German Cancer Society. *Onkologie* 1993; 16: 29-31.
61. 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.
62. Harstrick A, Schmol HJ, Wilke H, et al. High dose epidoxorubicin in refractory or relapsed nonseminomatous testicular cancer: A phase II study. *Ann Oncol* 1990; 2: 375-6. (Kollmannsberger C, Rick O, 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).
63. Kollmannsberger C, Rick O, Derigs HG, et al. Activity of Oxaliplatin in patients with relapsed or cisplatin.-refractory germ cell cancer: a study of German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2002; 20; 8: 2031-7.
64. Bokemeyer C, Gerl A, et al. Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatin refractory testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17; 2: 512-6.
65. Einhorn LH, Stender M, Williams D. Phase II trial of Gemcitabine in refractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1999; 17; 2: 509-11.
66. Hinton S, Catalano P, et al. Phase II study of Paclitaxel plus Gemcitabine in refractory Germ cell tumors (E9897): A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002; 20; 7: 1859-63.
67. Moroni M, Verones S, Schiavo R, et al. Epidermal Growth factor receptor expression and activation in nonseminomatous germ cell tumours. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2770-5.
68. Kollmannsberger C, Mayer F, Pressler, et al. Absence of c-KIT and members of the epidermal growth factor receptor family in refractory germ cell cancer. *Cancer* 2002; 15; 95: 301-8.
69. Köberle B, Grimaldi KA, Sunters A, et al. DNA repair capacity and cisplatin sensitivity of human testis tumour cells. *Int J Cancer* 1997; 70: 551-5.
70. Köberle B, Masters JRW, Hartley JA, et al. Defective repair of cisplatin-induced DNA damage caused by reduced XPA protein in testicular germ cell tumours. *Curr Biol* 1999; 9: 273-6.
71. Lord RV, Brabender J, Gándara D, Alberola V, Camps C, Dómine M, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2286-91.
72. Rosell R, Lord RV, Taron M, et al. DNA repair and cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 38: 217-27.
73. Rubio Briones J, Iborra Juan I, Solsona Norbón E. Biología molecular en cáncer de testículo. *Arch Esp Urol* 2000; 53: 565-70.