

Guía clínica sobre el **cáncer de testículo**

P. Albers (presidente), W. Albrecht, F. Algaba, C. Bokemeyer, G. Cohn-Cedermark, K. Fizazi, A. Horwich, M.P. Laguna

© European Association of Urology 2010

ÍNDICE	PÁGINA
1. GENERALIDADES.....	5
1.1 Métodos.....	6
2. CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA.....	6
3. DIAGNÓSTICO.....	7
3.1 Exploración clínica.....	7
3.2 Estudio por imagen del testículo.....	8
3.3 Marcadores tumorales séricos en el momento del diagnóstico.....	8
3.4 Exploración inguinal y orquiectomía.....	9
3.5 Cirugía con conservación del órgano.....	9
3.6 Examen anatomopatológico del testículo.....	9
3.7 Diagnóstico y tratamiento del carcinoma in situ (Tin).....	10
3.8 Cribado.....	11
4. ESTADIFICACIÓN.....	11
4.1 Pruebas diagnósticas.....	11
4.2 Marcadores tumorales séricos: cinética de la semivida tras una orquiectomía	11
4.3 Ganglios linfáticos retroperitoneales, mediastínicos y supraclaviculares y vísceras.....	12
4.4 Estadificación y clasificaciones pronósticas.....	13
4.5 Factores de riesgo pronósticos.....	16
5. REPERCUSIÓN EN LA FERTILIDAD Y ASPECTOS RELACIONADOS CON LA FERTILIDAD.....	17
6. RECOMENDACIONES RELATIVAS AL DIAGNÓSTICO Y LA ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE TESTÍCULO.....	17
7. TRATAMIENTO: TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS EN ESTADIO I	18
7.1 Seminoma en estadio I.....	18
7.1.1 Vigilancia.....	18
7.1.2 Quimioterapia adyuvante.....	18
7.1.3 Radioterapia adyuvante.....	19
7.1.4 Linfadenectomía retroperitoneal (LRP).....	19
7.1.5 Tratamiento adaptado al riesgo.....	19
7.2 Recomendaciones relativas al tratamiento del seminoma en estadio I.....	20
7.3 TCGNS en estadio I.....	20
7.3.1 Vigilancia.....	20
7.3.2 Quimioterapia primaria.....	20
7.3.3 Tratamiento adaptado al riesgo.....	21
7.3.4 Linfadenectomía retroperitoneal.....	21
7.4 EC1S con marcadores tumorales séricos elevados (de manera persistente)....	23
7.5 Recomendaciones relativas al tratamiento del TCGNS en estadio I.....	23

8.	TRATAMIENTO: TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS METASTÁSICOS.....	24
8.1	Enfermedad metastásica de bajo volumen (estadio IIA/B).....	24
8.1.1	Seminoma en estadio IIA/B.....	24
8.1.2	Tumores no seminomatosos en estadio IIA/B.....	25
8.2	Enfermedad metastásica avanzada.....	26
8.2.1	Quimioterapia primaria.....	26
8.3	Reestadificación y tratamiento adicional.....	27
8.3.1	Reestadificación.....	27
8.3.2	Resección del tumor residual.....	27
8.3.3	Quimioterapia de consolidación tras la cirugía secundaria.....	28
8.4	Tratamiento de rescate sistémico en caso de recidiva o enfermedad rebelde..	28
8.4.1	Seminoma.....	28
8.4.2	Tumores no seminomatosos.....	29
8.4.3	Recidiva tardía (≥ 2 años después del final del tratamiento de primera línea) 30	
8.5	Cirugía de rescate.....	30
8.6	Tratamiento de las metástasis cerebrales.....	31
8.7	Recomendaciones relativas al tratamiento de los tumores de células germinativas.....	31
9.	SEGUIMIENTO TRAS EL TRATAMIENTO CURATIVO.....	31
9.1	Consideraciones generales.....	31
9.2	Seguimiento: tumores no seminomatosos en estadio I.....	32
9.2.1	Pruebas complementarias de seguimiento durante la vigilancia.....	33
9.2.2	Seguimiento después de una LRP con conservación nerviosa.....	34
9.2.3	Seguimiento tras la quimioterapia adyuvante.....	35
9.3	Seguimiento: seminoma en estadio I.....	35
9.3.1	Seguimiento después de la radioterapia.....	35
9.3.2	Seguimiento durante la vigilancia.....	36
9.3.3	Seguimiento tras la quimioterapia adyuvante.....	36
9.4	Seguimiento: enfermedad en estadio II y avanzada (metástasica).....	36
10.	TUMORES DEL ESTROMA TESTICULAR.....	37
10.1	Generalidades.....	37
10.2	Métodos.....	38
10.3	Clasificación.....	38
10.4	Tumores de células de Leydig.....	38
10.4.1	Epidemiología.....	38
10.4.2	Anatomía patológica de los tumores de células de Leydig.....	39
10.4.3	Diagnóstico.....	39
10.4.4	Tratamiento.....	40
10.4.5	Seguimiento.....	40
10.5	Tumores de células de Sertoli.....	40
10.5.1	Epidemiología.....	40
10.5.2	Anatomía patológica de los tumores de células de Sertoli.....	40
10.5.2.1	Clasificación.....	41
10.5.3	Diagnóstico.....	41
10.5.4	Tratamiento.....	42

10.5.5	Seguimiento	42
10.6	Tumor de células de la granulosa	42
10.7	Grupo de tumores del tecoma/fibroma	43
10.8	Otros tumores de los cordones sexuales/estroma gonadal.....	43
10.9	Tumores que contienen células germinativas y cordones sexuales/estroma gonadal (gonadoblastoma).....	43
10.10	Tumores testiculares diversos	43
10.10.1	Tumores de tipos epiteliales ováricos.....	43
10.10.2	Tumores de los conductos colectores y la red de Haller	44
10.10.3	Tumores (benignos y malignos) del estroma inespecífico	44
11	BIBLIOGRAFÍA	44
11.1	Tumores de células germinativas.....	44
11.2	Tumores de células no germinativas.....	44
12.	ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO	44

1. GENERALIDADES

El cáncer de testículo representa entre el 1 % y el 1,5 % de las neoplasias masculinas y el 5 % de los tumores urológicos en general, con aparición de 3-6 casos nuevos por 100.000 varones y año en la sociedad occidental (1, 2). Durante los decenios 1970-1980 y 1980-1990 se detectó un aumento de su incidencia, sobre todo en los países del norte de Europa y, en los últimos 30 años, se ha constatado una clara tendencia a una mayor incidencia de cáncer de testículo en la mayor parte de los países industrializados de Norteamérica, Europa y Oceanía, aunque se han observado diferencias sorprendentes en las tasas de incidencia entre países vecinos (3). Los datos del programa *Surveillance Epidemiology and End Results* durante los años 1973 y 1998 revelaron un aumento continuo del riesgo en los varones blancos de Estados Unidos exclusivamente en relación con el seminoma (4).

Tan sólo el 1 %-2 % de los casos son bilaterales en el momento del diagnóstico. El tipo histológico varía, aunque existe un predominio claro (90 %-95 %) de los tumores de células germinativas (1). La incidencia máxima se da en el tercer decenio de vida en el caso de los tumores no seminomatosos y en el cuarto decenio en el del seminoma puro. Se ha observado agrupamiento familiar, sobre todo entre hermanos (5).

En los pacientes con cáncer de testículo se han descrito alteraciones genéticas. En todos los tipos histológicos de tumores de células germinativas se ha descrito un marcador genético específico (un isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12, i(12p) (5). Las neoplasias intratubulares de células germinativas (neoplasia intraepitelial testicular, Tin) presentan las mismas anomalías cromosómicas y se han detectado alteraciones en el locus p53 en el 66 % de los casos de Tin testicular (6). Es probable que una disregulación del programa pluripotencial de células germinativas fetales (identificado mediante marcadores específicos, como M2A, C-KIT y OCT4/NANOG) sea responsable del desarrollo del Tin y neoplasias de células germinativas. En la progresión a seminoma y carcinoma embrionario existe superposición tal como se ha constatado mediante análisis de expresión en todo el genoma y detección de ARNm de alfafetoproteína (AFP) en algún seminoma atípico (7, 8).

Los factores de riesgo epidemiológicos de aparición de tumores testiculares son: antecedentes de criptorquidia, síndrome de Klinefelter, antecedentes familiares de tumores testiculares en familiares de primer grado (padre/hermanos), presencia de un tumor o Tin contralateral e infertilidad (9-14). La talla se ha asociado a un riesgo de cáncer de células germinativas, aunque se requiere confirmación adicional (15).

Los tumores testiculares presentan tasas excelentes de curación. Los principales factores que contribuyen a ello son: estadificación cuidadosa en el momento del diagnóstico, tratamiento precoz adecuado a base de combinaciones quimioterápicas, con o sin radioterapia y cirugía, así como seguimiento muy estricto y tratamientos de rescate. En el pasado decenio se ha observado una disminución de la demora media hasta el diagnóstico y tratamiento (16). En el tratamiento del cáncer de testículo, la elección del centro en que va a administrarse dicho tratamiento es de capital importancia. Aunque los estadios iniciales pueden tratarse con éxito en un centro que no sea de referencia, la tasa de recidivas es superior (17). En tumores de células germinativas no seminomatosos de mal pronóstico se ha demostrado que la supervivencia global en el

contexto de un ensayo clínico dependió del número de pacientes tratados en el centro participante (peor < 5 pacientes incluidos) (18).

1.1 Métodos

Esta guía clínica representa la puesta en práctica de textos ya publicados: la última guía clínica de la EAU se publicó formalmente como artículo de revisión en 2005 (19) y como guía de la EAU, que se distribuyó entre los miembros de la EAU, en marzo de 2006. Al igual que en 2006, esta edición contiene un capítulo independiente dedicado a los tumores del estroma testicular. Un equipo multidisciplinar de urólogos, oncólogos médicos, radioterapeutas y un anatomopatólogo participaron en la elaboración de este texto, que se basa en una revisión no estructurada de la bibliografía publicada hasta octubre de 2007 en el caso de los tumores de células germinativas y de partes ajenas a las células germinativas. Además, se han incluido datos procedentes de estudios metaanalíticos, datos Cochrane y las recomendaciones de la reunión del *European Germ Cell Cancer Collaborative Group* celebrada en Ámsterdam en noviembre de 2006, así como otras guías clínicas disponibles (20-27).

Siempre que ha sido posible, las citas bibliográficas se han catalogado de conformidad con los principios de la medicina basada en datos científicos (MBDC) (28). La naturaleza de las recomendaciones que se ofrecen en esta guía clínica se cataloga con arreglo al grado de comprobación científica (28).

2. CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

La clasificación anatomopatológica recomendada (modificada de la versión de 2004 de la guía de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) se recoge a continuación (29).

1. Tumores de células germinativas

- Neoplasia intratubular de células germinativas
- Seminoma (incluidos los casos con células sincitiotrofoblásticas)
- Seminoma espermatocítico (mencionar en caso de existir un componente sarcomatoso)
- Carcinoma embrionario
- Tumor del saco vitelino
- Coriocarcinoma
- Teratoma (maduro, inmaduro, con componente maligno)
- Tumores con más de un tipo histológico (especificar el porcentaje de componentes individuales).

2. Tumores de los cordones sexuales/estroma gonadal

- Tumor de células de Leydig

- Tumor maligno de células de Leydig
- Tumor de células de Sertoli
 - variante rica en lípidos
 - esclerosante
 - de células grandes calcificante
- Tumor maligno de células de Sertoli
- Tumor de células de la granulosa
 - tipo adulto
 - tipo juvenil
- Grupo de tumores del tecoma/fibroma
- Otros tumores de los cordones sexuales/estroma gonadal
 - incompletamente diferenciado
 - mixto
- Tumores que contienen células germinativas y cordones sexuales/estroma gonadal (gonadoblastoma).

3. Tumores diversos del estroma inespecífico

- Tumores epiteliales del ovario
- Tumores de los conductos colectores y la red de Haller
- Tumores (benignos y malignos) del estroma inespecífico

3. DIAGNÓSTICO

3.1 Exploración clínica

El cáncer de testículo afecta generalmente a varones jóvenes que se encuentran en el tercer o cuarto decenio de vida. Normalmente aparece como una masa unilateral indolora en el escroto o como el hallazgo casual de una masa intraescrotal (30). En el 20 % de los casos aproximadamente, el primer síntoma consiste en dolor escrotal y hasta el 27 % de los pacientes con cáncer de testículo manifiesta dolor local (1).

En ocasiones, un traumatismo en el escroto revela la presencia de una masa testicular. En el 7 % de los casos aparece ginecomastia, que es más frecuente en los tumores no seminomatosos. Hay dolor de espalda y en el flanco en cerca del 11 % de los casos (16). Una reducción del tamaño testicular puede preceder a un tumor testicular (31).

En cerca del 10 % de los casos, un tumor testicular remeda una orquiepididimitis, con la demora consiguiente del diagnóstico correcto (1, 2). Ha de realizarse una ecografía en todo caso dudoso. La exploración física revela las características de la masa y siempre debe llevarse a cabo junto con una exploración general a fin de detectar posibles metástasis a distancia (supraclaviculares), una masa abdominal palpable o ginecomastia. En todos los pacientes con una masa intraescrotal debe efectuarse un diagnóstico correcto (32).

3.2 Estudio por imagen del testículo

En la actualidad, la ecografía diagnóstica sirve para confirmar la presencia de una masa testicular y para explorar el testículo contralateral. Su sensibilidad en la detección de un tumor testicular es prácticamente del 100 % y desempeña una función importante a la hora de determinar si la masa es intra o extratesticular (33). La ecografía es una prueba económica, pero resulta innecesaria cuando la presencia de un tumor testicular es clínicamente evidente (34). Ha de realizarse una ecografía testicular en los varones jóvenes sin una masa testicular palpable que presentan masas viscerales o retroperitoneales o una concentración sérica elevada de gonadotropina coriónica humana (hCG) o AFP (35-38). La ecografía se recomienda para controlar el testículo contralateral en el seguimiento de los pacientes con riesgo (39).

La resonancia magnética (RM) ofrece una mayor sensibilidad y especificidad que la ecografía para diagnosticar tumores (40-42) y puede diferenciar tumores seminomatosos de no seminomatosos.

La RM del escroto ofrece una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 95 %-100 % (43), pero su coste elevado no justifica su uso con fines diagnósticos.

3.3 Marcadores tumorales séricos en el momento del diagnóstico

Los marcadores tumorales séricos son factores pronósticos y contribuyen al diagnóstico y la estadificación (44). Han de determinarse los siguientes marcadores:

- AFP (producida por las células del saco vitelino)
- hCG (expresión de los trofoblastos).

En los pacientes con enfermedad metastásica se recomienda determinar la lactato deshidrogenasa (LDH) (marcador de destrucción tisular). En general, se observa un incremento de estos marcadores en el 51 % de los casos de cáncer de testículo (16, 30). La AFP aumenta en el 50 %-70 % de los pacientes con tumores de células germinativas no seminomatosos (TCGNS) y se observa un incremento de la hCG en el 40 %-60 % de los pacientes con TCGNS. Alrededor del 90 % de los tumores no seminomatosos cursa con una elevación de uno o ambos marcadores. Hasta el 30 % de los seminomas debuta o presenta una concentración elevada de hCG durante la evolución de la enfermedad (45, 46).

La LDH es un marcador menos específico y su concentración es proporcional al volumen tumoral. Su concentración puede estar elevada en el 80 % de los pacientes con cáncer de testículo avanzado (45). Hay que señalar que las concentraciones negativas de marcadores no descartan el diagnóstico de un tumor de células germinativas. Otro

marcador estudiado es la fosfatasa alcalina placentaria (FAP), que podría resultar útil para controlar a los pacientes con seminoma puro. En centros concretos se dispone de marcadores citogenéticos y moleculares, aunque actualmente sólo se emplean en estudios de investigación. La determinación de las concentraciones séricas de AFP, hCG y LDH (en tumores avanzados) es obligatoria, mientras que la de FAP es opcional.

3.4 Exploración inguinal y orquiectomía

Todo paciente con una posible masa testicular debe someterse a una exploración inguinal con exteriorización del testículo dentro de sus tunicas. Si se detecta un tumor, ha de practicarse una orquiectomía inmediata con sección del cordón espermático a la altura del anillo inguinal interno. Cuando el diagnóstico no está claro, se obtiene una biopsia testicular para efectuar un examen histológico de cortes congelados.

En caso de enfermedad diseminada y metástasis potencialmente mortales, la práctica actual consiste en empezar con quimioterapia inicial, de modo que puede retrasarse la orquiectomía hasta que se haya logrado la estabilización clínica.

3.5 Cirugía con conservación del órgano

Aunque la cirugía con conservación del órgano no está indicada en presencia de un testículo contralateral no tumoral, puede intentarse en casos especiales con todas las precauciones necesarias.

En el caso de tumores testiculares bilaterales sincrónicos, tumores contralaterales metacrónicos o un tumor en un testículo solitario con concentraciones preoperatorias normales de testosterona, puede practicarse cirugía con conservación del órgano cuando el volumen tumoral es inferior al 30 % del volumen testicular y se respetan las normas quirúrgicas. En tales ocasiones, la tasa de Tin asociado es elevada (al menos del 82 %) y todos los pacientes deben ser tratados con radioterapia adyuvante (20 Gy) en algún momento (47).

Después de la radioterapia aparecerá infertilidad y el riesgo de insuficiencia de células de Leydig a largo plazo se incrementa tras la radioterapia de un testículo solitario (48). La radioterapia puede retrasarse en los pacientes fértiles que desean engendrar. La opción debe comentarse detenidamente con el paciente y la intervención ha de practicarse en un centro con experiencia (49, 50).

3.6 Examen anatomopatológico del testículo

Requisitos anatomopatológicos imprescindibles:

- Características macroscópicas: lado, tamaño testicular, tamaño máximo del tumor y características macroscópicas del epidídimo, cordón espermático y túnica vaginal.
- Obtención de muestras: un corte de 1 cm² por cada centímetro de diámetro máximo del tumor, incluido el parénquima macroscópico normal (en su caso), la albugínea y el epidídimo, con selección de las zonas sospechosas. Al menos un corte proximal y otro distal del cordón espermático junto con toda zona sospechosa.

- Características microscópicas y diagnóstico: tipo histológico (especificar los componentes individuales y calcular la cantidad en porcentaje) según los criterios de la OMS de 2004 (29):
 - presencia o ausencia de invasión venosa o linfática peritumoral
 - presencia o ausencia de invasión de la albugínea, túnica vaginal, red de Haller, epidídimo o cordón espermático
 - presencia o ausencia de una neoplasia intratubular de células germinativas (Tin) en parénquima no tumoral
- Categoría pT con arreglo a la clasificación TNM (tumor, ganglios [*nodes*], metástasis) de 2002
- Estudios inmunohistoquímicos: en caso de seminoma y tumores de células germinativas mixtos, AFP y hCG.

Los marcadores inmunohistoquímicos aconsejables, en caso de duda, son:

- en el seminoma: citoqueratinas (CAM 5.2), FAP, c-kit
- en la neoplasia intratubular de células germinativas: FAP, c-kit
- otros marcadores aconsejables: cromogranina A (Cg A), Ki-1 (MIB-1).

3.7 Diagnóstico y tratamiento del carcinoma in situ (Tin)

Se ha recomendado una biopsia contralateral para descartar la presencia de un Tin (51). Aunque se trata de una práctica habitual en algunos países, la baja incidencia de Tin y tumores testiculares metacrónicos contralaterales (hasta del 9 % y aproximadamente del 2,5 %, respectivamente) (52, 53), la morbilidad del tratamiento del Tins y el hecho de que la mayoría de estos tumores metacrónicos se encuentran en un estadio bajo en el momento de presentación hacen que sea controvertido recomendar una biopsia contralateral sistemática en todos los pacientes (54-56). Sigue siendo difícil alcanzar un consenso acerca de si en todos los casos debe identificarse la existencia de un Tin contralateral. Sin embargo, ha de ofrecerse una biopsia testicular contralateral a los pacientes con un riesgo elevado de Tin contralateral y un volumen testicular menor de 12 ml, antecedentes de criptorquidia o espermatogenia deficiente (puntuación de Johnson de 1-3). Una biopsia contralateral no resulta necesaria en los pacientes mayores de 40 años (57-62). Se prefiere una biopsia doble para aumentar la sensibilidad.

Una vez que se diagnostica un Tin, la radioterapia local (20 Gy en fracciones de 2 Gy) es el tratamiento de elección. Dado que se puede producir infertilidad, hay que asesorar detenidamente al paciente antes del comienzo del tratamiento (54, 63). Además de infertilidad, la función de las células de Leydig y la producción de testosterona pueden verse alteradas a largo plazo tras la radioterapia por un Tin (49). La radioterapia puede retrasarse en los pacientes fértiles que desean engendrar (59).

3.8 Cribado

Aunque no hay estudios que demuestren las ventajas de los programas de cribado, se ha comprobado que el estadio y el pronóstico están relacionados directamente con un diagnóstico precoz. En presencia de factores de riesgo clínicos, resulta aconsejable la autoexploración física por la persona afectada.

4. ESTADIFICACIÓN

A fin de determinar la presencia de metástasis o enfermedad oculta, ha de evaluarse la cinética de la semivida de los marcadores tumorales séricos, evaluar la vía ganglionar y descartar la presencia de metástasis viscerales.

Por tanto, resulta imprescindible evaluar:

- la cinética de la semivida de los marcadores tumorales séricos tras la orquiectomía
- el estado de los ganglios retroperitoneales y supraclaviculares y el hígado
- la presencia o ausencia de afectación ganglionar mediastínica y de metástasis pulmonares
- la situación del cerebro y el hueso, en caso de existir síntomas sospechosos.

4.1 Pruebas diagnósticas

Las pruebas disponibles en la actualidad comprenden:

- obtención de muestras seriadas de sangre
- radiografía de tórax
- tomografía computarizada (TC) abdominopélvica y torácica
- ecografía abdominal y retroperitoneal
- RM
- tomografía por emisión de positrones (PET)
- otras pruebas específicas, en función de la sospecha clínica.

4.2 Marcadores tumorales séricos: cinética de la semivida tras una orquiectomía

La semivida sérica media de la AFP y hCG es de 5-7 y 2-3 días, respectivamente (45). Los marcadores tumorales deben reevaluarse tras la orquiectomía para determinar la cinética de la semivida. Ha de evaluarse el descenso de los marcadores en los pacientes con enfermedad en estadio clínico I hasta que se haya producido la normalización. Los marcadores posteriores a la orquiectomía son importantes para clasificar a los pacientes con arreglo a la clasificación del riesgo del *International Germ Cell Cancer*

Collaborative Group (IGCCCG). La persistencia de unos marcadores tumorales séricos elevados tras la orquiectomía puede indicar la presencia de metástasis (macro o microscópicas), mientras que la normalización de los valores de marcadores tras la orquiectomía no descarta la presencia de metástasis tumorales. Durante la quimioterapia deberían disminuir los marcadores; su persistencia tiene un valor pronóstico adverso.

4.3 Ganglios linfáticos retroperitoneales, mediastínicos y supraclaviculares y vísceras

Los ganglios linfáticos retroperitoneales y mediastínicos se valoran mejor mediante una TC y los supraclaviculares, mediante exploración física.

La TC abdominopélvica ofrece una sensibilidad del 70 %-80 % para determinar el estado de los ganglios retroperitoneales. Su precisión depende del tamaño de los ganglios; la sensibilidad y el valor predictivo negativo aumentan al emplear un umbral de 3 mm para definir ganglios metastásicos en las zonas de descarga (62). Las cifras se reducen ligeramente en los estadios I y II (63, 64), con una tasa de clasificación por debajo del estadio real del 25 %-30 % (65). No parece que las nuevas generaciones de TC mejoren la sensibilidad.

La RM depara resultados parecidos a los de la TC en la detección de adenopatías retroperitoneales (66). De nuevo, las principales objeciones a su uso sistemático son su coste elevado y el acceso limitado a ella. No obstante, la RM puede resultar útil cuando la TC o la ecografía abdominopélvica no son concluyentes (66), cuando la TC está contraindicada por alergia a los medios de contraste o cuando el médico o el paciente se muestran preocupados por la dosis de radiación. La RM es una prueba opcional y actualmente no existen indicaciones de su uso sistemático en la estadificación del cáncer de testículo.

La radiografía de tórax es el estudio torácico habitual. Una radiografía de tórax posteroanterior y lateral podría considerarse el único estudio torácico en el seminoma cuando las TC retroperitoneal y pélvica son negativas (67). Una TC de tórax es la forma más sensible de evaluar el tórax y los ganglios mediastínicos. Este estudio debe recomendarse en los pacientes con TCGNS porque hasta el 10 % de los casos presentan pequeños ganglios subpleurales que no son visibles radiológicamente (1). La TC tiene una sensibilidad elevada pero una especificidad baja (66). La TC de tórax es indispensable en todos los pacientes con TCGNS, así como en aquellos con seminoma y una TC abdominopélvica positiva (67).

No hay pruebas suficientes para respaldar el uso de la PET con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) en la estadificación del cáncer de testículo. Se recomienda en el seguimiento de los pacientes con seminoma y cualquier masa residual al menos 4 semanas después de la quimioterapia a fin de decidir si se aplica una actitud expectante o tratamiento activo (68-71).

Han de realizarse otros estudios, como TC cerebral o vertebral, gammagrafía ósea o ecografía hepática, cuando exista sospecha de metástasis en estos órganos. Una TC o RM del cráneo es aconsejable en los pacientes con TCGNS y metástasis pulmonares diseminadas. En la tabla I se presentan las pruebas recomendadas con fines de estadificación.

Tabla 1: Pruebas recomendadas con fines de estadificación en el momento del diagnóstico

Prueba

Marcadores tumorales séricos
TC abdominopélvica
Radiografía de tórax
TC de tórax
Ecografía del testículo
RM
PET†
Otras

Grado de recomendación B

Alfafetoproteína
hCG
LDH (en tumores avanzados)
Todos los pacientes
Seminoma*
TCGNS
Sospecha clínica y escroto normal a la palpación
Cuando la TC abdominal no es concluyente
Seguimiento de masas residuales en el seminoma
En caso de sospecha clínica

Grado de recomendación C

Adolescente delgado
Todos los casos

Otras pruebas complementarias recomendadas

Estudios de fertilidad (deben ofrecerse)
Testosterona total, LH, FSH, espermiograma, inclusión en banco de semen

hCG = gonadotropina coriónica humana; LDH = lactato deshidrogenasa; TC = tomografía computarizada; TCGNS = tumor de células germinativas no seminomatoso; RM = resonancia magnética; PET = tomografía por emisión de positrones; LH = lutropina; FSH = folitropina.

**En caso de ser negativo, TC abdominopélvica.*

†Actualmente no hay indicación para realizar una PET en el momento del diagnóstico.

4.4 Estadificación y clasificaciones pronósticas

El sistema de estadificación recomendado en esta guía clínica es el TNM de 2002 de la Unión internacional contra el cáncer (UICC) (tabla 2) (72). Incluye lo siguiente:

- determinación de la extensión anatómica de la enfermedad
- evaluación de marcadores tumorales séricos, incluidos los valores mínimos de hCG, AFP y LDH tras la orquiectomía (categoría S)
- definición clara de los ganglios regionales
- algunas modificaciones de la categoría N relacionadas con el tamaño de los ganglios.

Tabla 2: Clasificación TNM del cáncer de testículo (UICC, 2002, 6ª ed. [72])

Tumor primario¹

No se puede evaluar el tumor primario (véase la nota 1)

Ausencia de datos de tumor primario (por ejemplo, cicatriz histológica en el testículo)

Neoplasia intratubular de células germinativas (carcinoma *in situ*)

Tumor limitado al testículo y epidídimo sin invasión vascular/linfática: el tumor puede invadir la túnica albugínea pero no la túnica vaginal

Tumor limitado al testículo y epidídimo con invasión vascular/linfática, o tumor que se extiende por la túnica albugínea con afectación de la túnica vaginal

El tumor invade el cordón espermático con o sin invasión vascular/linfática

El tumor invade el escroto con o sin invasión vascular/linfática

Ganglios linfáticos regionales Clasificación clínica

No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales

Ausencia de metástasis ganglionares regionales

Metástasis con una masa ganglionar de 2 cm o menos en su eje mayor o varios ganglios regionales, ninguno de ellos mayor de 2 cm en su eje mayor

Metástasis con una masa ganglionar mayor de 2 cm, pero sin superar los 5 cm en su eje mayor,

o varios ganglios regionales, cualquier masa mayor de 2 cm pero sin superar los 5 cm en su eje mayor

Metástasis con una masa ganglionar mayor de 5 cm en su eje mayor

Clasificación anatomopatológica

No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales

Ausencia de metástasis ganglionares regionales

Metástasis con una masa ganglionar de 2 cm o menos en su eje mayor y 5 o menos ganglios positivos, ninguno de ellos mayor de 2 cm en su eje mayor

Metástasis con una masa ganglionar mayor de 2 cm, pero sin superar los 5 cm en su eje mayor,

o más de 5 ganglios positivos, ninguno de ellos mayor 5 cm, o datos o extensión extraganglionar del tumor

Metástasis con una masa ganglionar mayor de 5 cm en su eje mayor

Metástasis a distancia

No se pueden evaluar las metástasis a distancia

Ausencia de metástasis a distancia

Metástasis a distancia

Ganglios linfáticos no regionales o pulmón

Otros lugares

Marcadores tumorales séricos

Estudios de marcadores séricos no disponibles o no realizados

Concentraciones de marcadores séricos dentro de los límites normales

LDH (U/l)

hCG (mUI/ml)

AFP (ng/ml)

... y

... o

N indica el límite superior de la normalidad para el análisis de LDH.

LDH, lactato deshidrogenasa; hCG = gonadotropina coriónica humana; AFP = alfafetoproteína. Salvo en el caso de pTis y pT4, en los que no siempre es necesaria una orquiectomía radical con fines de clasificación, la extensión del tumor primario se clasifica tras la orquiectomía radical; véase pT. En otras circunstancias se utiliza TX cuando no se ha realizado una orquiectomía radical.

Según la clasificación TNM de 2002, el cáncer de testículo en estadio I incluye los subestadios siguientes:

Estadio ...

... 0 ...

Cualquier paciente/TX

Los pacientes en estadio IA tienen tumores primarios limitados al testículo y epidídimo, sin datos de invasión vascular o linfática microscópica por células tumorales en el examen microscópico, sin signos de metástasis en la exploración clínica o los estudios de imagen y con unas concentraciones séricas de marcadores tumorales tras la orquiectomía dentro de los límites normales. En los pacientes con enfermedad en estadio clínico I ha de evaluarse el descenso de los marcadores hasta que se produzca su normalización. Los pacientes en estadio IB tienen un tumor primario más invasor a nivel local, pero carecen de signos de enfermedad metastásica. Los pacientes en estadio IS presentan unas concentraciones séricas elevadas de forma persistente (y habitualmente crecientes) de marcadores tumorales tras la orquiectomía, lo cual es un indicio de metástasis subclínicas (o, posiblemente, de un segundo tumor de células germinativas en el testículo que queda). Cuando las concentraciones séricas de marcadores tumorales disminuyen con arreglo al descenso previsto según la semivida después de la orquiectomía, el paciente suele ser objeto de seguimiento hasta que se logra la normalización.

En series poblacionales amplias, el 75 %-80 % de los pacientes con seminomas y en torno al 55 % de aquellos con TCGNS tienen una enfermedad en estadio I en el momento del diagnóstico (73, 74). En el 5 % de los pacientes con tumores no seminomatosos se identifica un estadio IS real (concentraciones séricas elevadas de forma persistente o crecientes de marcadores tras la orquiectomía). Si se realizara una linfadenectomía retroperitoneal (LRP) de estadificación en los pacientes en estadio IS, en casi todos se identificaría una enfermedad en estadio anatomopatológico II (pN+) (1, 2, 5, 73).

En 1997, el IGCCCG definió un sistema de estadificación basado en factores pronósticos de los tumores testiculares metastásicos a tenor de la identificación de algunos factores adversos independientes clínicos. Este sistema de estadificación se ha incorporado a la clasificación TNM y emplea la histología, la localización del tumor primario, la localización de las metástasis y las concentraciones séricas de marcadores antes de la quimioterapia como factores pronósticos para clasificar a los pacientes en grupos de pronóstico ‘bueno’, ‘intermedio’ o ‘malo’ (tabla 3) (75).

Tabla 3: Sistema de estadificación basado en el pronóstico del cáncer de células germinativas metastásico (*International Germ Cell Cancer Collaborative Group*).

Grupo de buen pronóstico

No seminomatoso (56 % de los casos)

SSP a los 5 años del 89 %

Supervivencia a los 5 años del 92 %

Seminoma (90 % de los casos)

SSP a los 5 años del 82 %

Supervivencia a los 5 años del 86 %

Grupo de pronóstico intermedio

No seminomatoso (28 % de los casos)

SSP a los 5 años del 75 %

Supervivencia a los 5 años del 80 %

Seminoma (10 % de los casos)

SSP a los 5 años del 67 %

Supervivencia a los 5 años del 72 %

Grupo de mal pronóstico

No seminomatoso (16 % de los casos)

SSP a los 5 años del 41 %

Supervivencia a los 5 años del 48 %

Seminoma

Ningún paciente clasificado como de mal pronóstico

Todos los criterios siguientes:

- Primario de testículo/retroperitoneal
- Ausencia de metástasis viscerales extrapulmonares
- AFP < 1.000 ng/ml
- hCG < 5.000 UI/l (1.000 ng/ml)
- LDH < 1,5 veces el LSN

Todos los criterios siguientes:

- Cualquier localización primaria
- Ausencia de metástasis viscerales extrapulmonares
- AFP normal
- Cualquier hCG
- Cualquier LDH

Todos los criterios siguientes:

- Primario de testículo/retroperitoneal
- Ausencia de metástasis viscerales extrapulmonares
- AFP > 1.000 y < 10.000 ng/ml o
- hCG > 5.000 y < 50.000 UI/l o
- LDH > 1,5 y < 10 veces el LSN

Cualquiera de los criterios siguientes:

- Cualquier localización primaria
- Metástasis viscerales extrapulmonares
- AFP normal
- Cualquier hCG
- Cualquier LDH

Cualquiera de los criterios siguientes:

- Primario mediastínico
- Metástasis viscerales extrapulmonares
- AFP > 10.000 ng/ml o
- hCG > 50.000 UI/l (10.000 ng/ml) o
- LDH > 10 veces el LSN

SSP = supervivencia sin progresión; AFP = alfafetoproteína; hCG = gonadotropina coriónica humana; LDH = lactato deshidrogenasa.

4.5 Factores de riesgo pronósticos

En relación con el seminoma en estadio I, en un análisis multifactorial se ha identificado el tamaño del tumor (> 4 cm) y la invasión de la red de Haller como los factores predictivos más importantes de recidivas (20).

En cuanto a los tumores no seminomatosos en estadio I, la invasión vascular de vasos sanguíneos o linfáticos por el tumor primario es el factor predictivo más importante de metástasis ocultas. La tasa de proliferación, así como el porcentaje de carcinoma embrionario, son otros factores predictivos que mejoran el valor predictivo positivo y negativo de la invasión vascular (76, 77).

En la tabla 4 se recogen los factores pronósticos más importantes, anatomopatológicos en relación con el estadio I y clínicos en relación con la enfermedad metastásica.

Tabla 4: Factores pronósticos de metástasis ocultas en el cáncer de testículo

Anatomopatológicos (en relación con el estadio I)

- Tipo histopatológico

Clínicos (en relación con la enfermedad metastásica)

- Localización primaria
- Elevación de la concentración de marcadores tumorales
- Presencia de metástasis viscerales extrapulmonares

Para el seminoma

- Tamaño del tumor (> 4 cm)
- Invasión de la red de Haller

Para los tumores no seminomatosos

- Invasión vascular/linfática intra o peritumoral
- Tasa de proliferación > 70 %
- Porcentaje de carcinoma embrionario > 50 %

5. REPERCUSIÓN EN LA FERTILIDAD Y ASPECTOS RELACIONADOS CON LA FERTILIDAD

En los pacientes con tumores testiculares se identifican anomalías en los espermatozoides con frecuencia. Además, la quimioterapia y la radioterapia también pueden deteriorar la fertilidad. En los pacientes pertenecientes al grupo en edad fértil ha de efectuarse una evaluación de la fertilidad antes del tratamiento (concentraciones de testosterona, lutropina [LH] y FSH) y ofrecer un espermiograma y crioconservación. Cuando se desea crioconservación, debe realizarse antes o después de la orquiectomía, pero en ningún caso antes del tratamiento quimioterápico (48, 78-84).

En caso de orquiectomía bilateral o concentraciones bajas de testosterona después del tratamiento del Tin, se requieren suplementos de testosterona de por vida (85). Para más información, se remite al lector a la guía clínica sobre la infertilidad masculina de la EAU.

6. RECOMENDACIONES RELATIVAS AL DIAGNÓSTICO Y LA ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE TESTÍCULO

1. La ecografía testicular es imprescindible (grado de recomendación: B).
2. La orquiectomía y el examen anatomopatológico del testículo son necesarios para confirmar el diagnóstico y definir la extensión local (categoría pT) (grado de recomendación: B). Ante una situación potencialmente mortal debida a metástasis extensas, la quimioterapia debe iniciarse antes que la orquiectomía.
3. Ha de realizarse una determinación sérica de marcadores tumorales (AFP, hCG y LDH en caso de enfermedad metastásica) antes y después de la orquiectomía con fines de estadificación y pronóstico (grado de recomendación: B).
4. El estado de los ganglios retroperitoneales, mediastínicos y supraclaviculares y las vísceras debe evaluarse en el cáncer de testículo. En el seminoma, una TC de tórax no resulta necesaria cuando los ganglios abdominales son negativos (grado de recomendación: B).

7. TRATAMIENTO: TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS EN ESTADIO I

7.1 Seminoma en estadio I

Tras los procedimientos de estadificación modernos, en torno al 15 %-20 % de los pacientes con seminomas en estadio I presentan metástasis subclínicas, habitualmente en el retroperitoneo, y tendrán recidivas tras la orquiectomía aislada (86).

7.1.1 Vigilancia

En el último decenio se han realizado varios estudios prospectivos no aleatorizados sobre la vigilancia, procediendo el más extenso de Canadá, con más de 1.500 pacientes (87). Un metaanálisis previo de cuatro estudios deparó una tasa actuarial de supervivencia sin recidivas a los 5 años del 82,3 %. En la serie del Hospital Princess Margaret (n = 1.559) se obtuvo una tasa global de recidivas en pacientes no seleccionados del 16,8 %. La tasa actuarial de recidivas es del orden del 15 %-20 % al cabo de 5 años y la mayoría de ellas se detectan por primera vez en los ganglios infradiafragmáticos (86, 88-90).

La quimioterapia administrada con arreglo a la clasificación del IGCCCG es un posible tratamiento para la recidiva del seminoma bajo vigilancia. Sin embargo, el 70 % de los pacientes con recidivas son idóneos para recibir tratamiento con radioterapia aislada debido a la existencia de una enfermedad de bajo volumen en el momento de la recidiva. Tan sólo el 20 % de estos pacientes presenta recidivas nuevamente tras la radioterapia de rescate y necesita quimioterapia de rescate.

La supervivencia global específica del cáncer comunicada con el seguimiento realizado en centros con experiencia es del 97 %-100 % para el seminoma en estadio I (89, 90). El principal inconveniente de la vigilancia es la necesidad de un seguimiento más intensivo, especialmente con estudios de imagen repetidos de los ganglios linfáticos retroperitoneales, durante al menos 5 años después de la orquiectomía. Esto contrasta con un riesgo muy bajo de recidiva subdiafragmática tras la radioterapia adyuvante.

En el seminoma en estadio I hay un riesgo pequeño, pero clínicamente significativo, de recidiva más de 5 años después de la orquiectomía que respalda la necesidad de vigilancia a largo plazo (88). Los análisis del coste de la vigilancia en comparación con la radioterapia indican que es más cara (91), si bien los cálculos varían, en función principalmente de los programas de seguimiento (92, 93).

7.1.2 Quimioterapia adyuvante

En un ensayo conjunto del *Medical Research Council* (MRC) y la Organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer (EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) (estudio MRC TE 19), en el que se comparó un ciclo de carboplatino (área bajo la curva [AUC] de 7) con radioterapia adyuvante, no se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de recidivas, el tiempo hasta la recidiva y la supervivencia tras una mediana de seguimiento de 4 años (94). Por consiguiente, el tratamiento adyuvante con carboplatino es una alternativa a la radioterapia o la vigilancia en el seminoma en estadio I (89, 90, 94). Parece que dos ciclos de carboplatino adyuvante reducen aún más la tasa de recidivas hasta el orden del

1 %-3 % (95, 96), aunque se requiere una mayor experiencia y más observaciones a largo plazo.

7.1.3 Radioterapia adyuvante

Las células seminomatosas son extremadamente radiosensibles. La radioterapia adyuvante sobre un campo paraaórtico (PA) o un campo en palo de hockey (ganglios paraaórticos e ilíacos ipsolaterales), en dosis moderadas (total de 20-24 Gy), reduce la tasa de recidivas hasta tan sólo el 1 %-3 % (97-100). Después de la radioterapia moderna, casi todas las recidivas se producen fuera del campo irradiado (ganglios linfáticos supradiafragmáticos o pulmones) (97, 100). Basándose en los resultados de un ensayo aleatorizado extenso del MRC, Fossa y cols. (97, 98) recomendaron la radioterapia sobre un campo PA como tratamiento de referencia para los pacientes con seminoma testicular en estadio I, T1-T3 y con un drenaje linfático no interrumpido. Se observó una reducción de la toxicidad aguda y el recuento de espermatozoides en los 18 primeros meses fue significativamente mayor después de la irradiación PA que tras la irradiación del campo en ‘pata de perro’ tradicional. Además, la tasa de recidivas en los ganglios linfáticos ilíacos rondó el 2 % (todas ellas en el lado derecho) después de la irradiación PA y el 0 % tras la irradiación en ‘pata de perro’. Otra localización posible del fracaso es el hilio renal izquierdo. La irradiación PA debe adaptarse en función de la localización del tumor primario. La irradiación adyuvante de los ganglios supradiafragmáticos no está indicada en el seminoma en estadio I.

En cuanto a la dosis de radiación, el MRC ha finalizado recientemente un ensayo aleatorizado extenso sobre la irradiación PA con 20 ó 30 Gy en el seminoma en estadio I que reveló la equivalencia de ambas dosis en cuanto a tasas de recidivas (98). La tasa de toxicidad intensa a largo plazo inducida por la radiación es inferior al 2 %. Se observan efectos secundarios digestivos crónicos moderados en alrededor del 5 % de los pacientes y toxicidad digestiva aguda moderada en el 60 % (97). La principal preocupación en torno a la radioterapia adyuvante es el posible aumento del riesgo de neoplasias malignas secundarias de células no germinativas inducidas por la radiación (101-104). Un protector escrotal puede resultar útil durante la radioterapia adyuvante para prevenir la toxicidad por radiación dispersada en el testículo contralateral (104). Actualmente, resulta difícil evaluar los riesgos a largo plazo tras la radioterapia adyuvante en el seminoma en estadio I porque las técnicas anteriores de tratamiento incluían campos más amplios, dosis más altas de radioterapia o el uso de quimioterapia alquilante.

7.1.4 Linfadenectomía retroperitoneal (LRP)

En un estudio prospectivo no aleatorizado en el que se compararon radioterapia y LRP en el seminoma en estadio I se observó una tendencia a una mayor incidencia de recidivas retroperitoneales (9,5 %) después de la LRP como tratamiento primario. Por tal motivo no debe recomendarse esta política en el seminoma en estadio I (105).

7.1.5 Tratamiento adaptado al riesgo

Con los criterios de un tamaño del tumor > 4 cm y la invasión de la red de Haller se puede subdividir a los pacientes con seminoma en estadio I en un grupo de alto riesgo y otro de bajo riesgo de presentar metástasis ocultas. Los pacientes con y sin factores de riesgo presentan un riesgo de enfermedad oculta del 32 % y 12 %, respectivamente. Un

metaanálisis de estudios retrospectivos introdujo estos factores de riesgo (20). En un estudio prospectivo basado en estos factores de riesgo (sin factores de riesgo: vigilancia; ambos factores de riesgo: dos ciclos de carboplatino con un AUC de 7) se demostró la viabilidad de una estrategia adaptada al riesgo. Datos iniciales con un seguimiento limitado indican que los pacientes sin ningún factor de riesgo tienen un riesgo recidiva a los 5 años del 6,0 %. Los pacientes de alto riesgo tratados con carboplatino presentan una tasa de recidivas del 3,3 % (106).

7.2 Recomendaciones relativas al tratamiento del seminoma en estadio I

1. Vigilancia (en caso de disponer de instalaciones y de cumplimiento del paciente) (grado de recomendación: B).
2. La quimioterapia a base de carboplatino (un ciclo con un AUC de 7) puede recomendarse como alternativa a la radioterapia y la vigilancia (grado de recomendación: A).
3. Radioterapia adyuvante sobre un campo PA o en palo de hockey, hasta una dosis total de 20 Gy (grado de recomendación: A).

7.3 TCGNS en estadio I

Hasta el 30 % de los pacientes con TCGNS en estadio clínico I (EC1) tienen metástasis subclínicas y presentarán recidivas si sólo se aplica vigilancia tras la orquiectomía.

7.3.1 Vigilancia

Las mejoras en los métodos de estadificación clínica y seguimiento, y la disponibilidad de un tratamiento de rescate eficaz con quimioterapia a base de cisplatino y cirugía posterior a la quimioterapia, han dado lugar a estudios sobre el uso exclusivo de una vigilancia estrecha tras la orquiectomía en pacientes con TCGNS en EC1. Los trabajos más extensos sobre la estrategia de vigilancia indican una tasa acumulada de recidivas de aproximadamente el 30 %, de modo que el 80 % de las mismas aparecen durante los 12 primeros meses de seguimiento, el 12 % durante el segundo año y el 6 % durante el tercer año, reduciéndose al 1 % durante el cuarto y el quinto años y, en ocasiones, incluso más tarde (107-110). En torno al 35 % de los pacientes con recidivas presenta cifras normales de marcadores tumorales séricos en el momento de la recidiva. Cerca del 60 % de las recidivas se producen en el retroperitoneo. A pesar de un seguimiento muy estrecho, el 11 % de los pacientes con recidivas presenta recidivas de gran volumen.

Las tasas de recidivas ligeramente menores comunicadas en los estudios de vigilancia en comparación con series de pacientes estadificados mediante LRP (111) pueden explicarse por el hecho de que algunos pacientes (presumiblemente en riesgo) resultan excluidos una vez que se aconseja la vigilancia. A tenor de los datos de supervivencia global específica del cáncer, puede ofrecerse vigilancia en el contexto de un programa competente a los pacientes con tumores no seminomatosos en estadio clínico I sin estratificación del riesgo siempre que muestren cumplimiento y sean informados de la tasa prevista de recidivas, así como del tratamiento de rescate (112).

7.3.2 Quimioterapia primaria

Se han publicado varios estudios en los que se emplearon dos ciclos de quimioterapia con cisplatino, etopósido y bleomicina (PEB) como tratamiento primario en pacientes

de alto riesgo (con un riesgo de recidiva aproximado del 50 %) (113-118). En estas series, con más de 200 pacientes, algunas con una mediana de seguimiento de prácticamente 8 años (113), se comunicó una tasa de recidivas de tan sólo el 2,7 %, con una toxicidad muy pequeña a largo plazo. Parece que dos ciclos de quimioterapia adyuvante a base de cisplatino no afectan negativamente a la fertilidad ni la actividad sexual (119).

Es importante tener en cuenta los teratomas retroperitoneales de crecimiento lento después de la quimioterapia primaria y el riesgo de recidiva tardía de los cánceres quimiorresistentes (120). Aún no está clara la necesidad de un seguimiento repetido y a largo plazo mediante estudios de imagen del retroperitoneo tras la quimioterapia primaria.

Los resultados de análisis de costes en los que se comparó la vigilancia, la LRP y la quimioterapia primaria revelan diferentes resultados entre los estudios publicados, debido posiblemente a diferencias en la intensidad y los costes relacionados con los procedimientos de seguimiento (121). Con una frecuencia baja de TC de seguimiento (tal como ha resultado eficaz en la estrategia de vigilancia para los tumores no seminomatosos en EC1) pueden reducirse en gran medida los costes del seguimiento (122).

7.3.3 Tratamiento adaptado al riesgo

El tratamiento adaptado al riesgo se basa actualmente en el factor de riesgo de invasión vascular. La estratificación de los pacientes con TCGNS en EC1 según su supuesto riesgo de recidiva constituye una opción racional, ya que en varios estudios se han comunicado tasas similares de supervivencia y una tasa de curación final próxima al 100 % con todas las opciones terapéuticas disponibles al emplear la estrategia de estratificación del riesgo (113-118, 123-125). Así pues, el tratamiento adaptado al riesgo constituye un tratamiento alternativo igualmente eficaz de elección en el TCGNS en EC1.

En los pacientes con invasión vascular se recomienda administrar quimioterapia adyuvante con dos ciclos de PEB y en aquellos sin invasión vascular, la aplicación de vigilancia. Únicamente cuando los pacientes o los médicos no están dispuestos a aceptar el tratamiento adaptado al riesgo subsiguiente o cuando existen circunstancias que van en contra de la opción de tratamiento adaptado al riesgo ha de contemplarse el resto de tratamientos.

Por tanto, las decisiones terapéuticas han de basarse en una conversación detenida con los pacientes, teniendo en cuenta las ventajas y los inconvenientes descritos, así como la situación particular del paciente o el centro de tratamiento. En el proyecto SWENOTECA (*Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project*) se ha demostrado recientemente que, en un estudio poblacional extenso con una estrategia adaptada al riesgo en el seno de un programa de tratamiento y una mediana de seguimiento de 4,7 años, la tasa de recidivas fue del 3,2 % en los pacientes con invasión vascular tratados únicamente con un ciclo de PEB adyuvante (126).

7.3.4 Linfadenectomía retroperitoneal

Cuando se practica una LRP, alrededor del 30 % de los pacientes presenta metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales, lo que corresponde a una enfermedad en estadio anatomopatológico II (EAP2) (105, 127, 128). Cuando no se identifican

metástasis retroperitoneales en la LRP (EAP1), aproximadamente el 10 % de los pacientes en EAP1 presentará recidivas en focos distantes (77, 111, 129-131).

El principal factor predictivo de recidivas en el TCGNS en EC1 tratado mediante vigilancia, en caso de tener enfermedad en EAP2 y de recidiva en EAP1 tras la LRP, son los datos histopatológicos de invasión vascular por las células tumorales en el tumor primario localizado en el testículo o cerca del mismo (77, 107, 111, 131, 132). La presencia de invasión vascular parece un parámetro muy sólido y resulta clínicamente útil incluso sin una revisión centralizada por un grupo de expertos (123, 131). La invasión vascular fue el factor más predictivo del estadio en un análisis multifactorial. La ausencia de invasión vascular tiene un valor predictivo negativo del 77 %, lo que permite la vigilancia en los pacientes cumplidores de bajo riesgo (77).

Los pacientes sin invasión vascular constituyen el 50 %-70 % de la población en EC1 y estos pacientes sólo tienen un riesgo de recidivas del 15 %-20 % con la vigilancia, en comparación con una tasa de recidivas del 50 % en aquellos con invasión vascular. El riesgo de recidiva en los pacientes en EAP1 es inferior al 10 % en caso de no haber invasión vascular y en torno al 30 % en caso de estar presente (123, 131, 133, 134).

Cuando se somete a seguimiento a pacientes en EC1 con EAP2 tan sólo después de una LRP, en torno al 30 % presenta recidivas, principalmente en focos ubicados fuera del abdomen y la pelvis. El riesgo de recidiva depende de la cantidad de enfermedad retroperitoneal reseca (135-137). Si se administran dos ciclos (o más) de quimioterapia a base de cisplatino de forma adyuvante tras la LRP en los casos en EAP2, la tasa de recidivas desciende por debajo del 2 %, incluida la recidiva del teratoma (111, 132, 138). El riesgo de recidiva retroperitoneal después de una LRP con conservación nerviosa correctamente realizada es muy bajo (inferior al 2 %), al igual que el riesgo de trastornos de la eyaculación u otros efectos secundarios importantes (132, 135, 136).

El seguimiento tras la LRP es mucho más sencillo y más barato que el que se realiza durante la vigilancia después de la orquiectomía debido a la menor necesidad de TC abdominales (132). Es posible que una LRP laparoscópica sea una buena alternativa a una LRP abierta de estadificación, si bien, en la actualidad, no se puede recomendar como prueba diagnóstica habitual (139-142). En una comparación aleatorizada de LRP con un ciclo de quimioterapia con PEB, la quimioterapia adyuvante incrementó de forma significativa la supervivencia sin recidivas a los 2 años al 99,41 % (intervalo de confianza [IC], 95,87 %, 99,92 %) en contraposición a la cirugía, que deparó una supervivencia sin recidivas a los 2 años del 92,37 % (IC, 87,21 %, 95,50 %). La diferencia fue del 7,04 % (IC, 2,52 %, 11,56 %). La razón de riesgos instantáneos de recidiva tumoral con la cirugía en comparación con la quimioterapia fue de 7,937 (IC, 1,808, 34,48). Por consiguiente, un ciclo de PEB adyuvante es superior a la LRP con respecto a la tasa de recidivas en los pacientes que no son estratificados según los factores de riesgo (143). En los datos del proyecto SWENOTECA mencionados en la sección 7.3.3 también se constató que un ciclo de PEB adyuvante redujo el número de recidivas en el 90 % de los pacientes destinados a tener una recidiva, con independencia de que hubiera invasión vascular o no (126).

7.4 EC1S con marcadores tumorales séricos elevados (de manera persistente)

Los marcadores tumorales séricos han de ser vigilados estrechamente hasta que las concentraciones desciendan a los valores de referencia con arreglo a los valores previstos de semivida de la AFP y hCG. Cuando el valor de los marcadores se incrementa tras la orquiectomía, el paciente presenta enfermedad residual. Cuando se practica una LRP, hasta el 87 % de estos pacientes tiene ganglios en el retroperitoneo confirmados en un estudio anatomopatológico (144). Ha de realizarse una ecografía del testículo contralateral, en caso de no haberse efectuado inicialmente.

El tratamiento de los pacientes en EC1S real sigue siendo controvertido. Pueden ser tratados con tres ciclos de quimioterapia primaria con PEB y con seguimiento como en los pacientes con EC1B (alto riesgo, véase más adelante) después de la quimioterapia primaria (145) o mediante LRP (121). La presencia de invasión vascular puede reforzar la indicación de la quimioterapia primaria, ya que la mayoría de los pacientes en EC1S con invasión vascular tendrán que recibir quimioterapia antes o después de todas formas.

7.5 Recomendaciones relativas al tratamiento del TCGNS en estadio I

Las opciones terapéuticas recomendadas son los tratamientos adaptados al riesgo del EC1 en función de la invasión vascular o la vigilancia (grado de recomendación: B) (tabla 5).

Tabla 5: Tratamientos adaptados al riesgo del EC1 en función de la invasión vascular o vigilancia

GR

EC1A (pT1, sin invasión vascular): riesgo bajo

1. Si el paciente se muestra de acuerdo y está capacitado para cumplir una política de vigilancia, debe recomendarse un seguimiento estrecho a largo plazo (al menos 5 años).
2. La quimioterapia adyuvante o la LRP con conservación nerviosa en los pacientes de bajo riesgo siguen siendo opciones para los que no desean someterse a vigilancia. Cuando la LRP revela una enfermedad PN+ (afectación ganglionar) debe contemplarse la quimioterapia con dos ciclos de PEB.

EC1B (pT2-pT4): riesgo alto

1. Debe recomendarse la quimioterapia primaria con dos ciclos de PEB.
2. La vigilancia o la LRP con conservación nerviosa en los pacientes de alto riesgo siguen siendo opciones para los que no deseen someterse a quimioterapia adyuvante. Cuando se identifica un estadio anatomopatológico II en la LRP, debe contemplarse la administración de más quimioterapia.

GR = grado de recomendación.

En la figura 1 se ofrece un algoritmo de tratamiento de los pacientes con TCGNS en estadio I.

Figura 1: Algoritmo de tratamiento tras la orquiectomía según los factores de riesgo individuales en pacientes con TCGNS no seminomatosos en EC1 (22)

Tumor no seminomatoso en EC1

Riesgo bajo
Sin invasión vascular
Riesgo alto
Presencia de invasión vascular
Opción habitual
Opción en caso de circunstancias en contra de la vigilancia
Opción en caso de circunstancias en contra de la vigilancia y la quimioterapia
Opción habitual
Opción en caso de circunstancias en contra de la quimioterapia
O BIEN
Vigilancia
Quimioterapia adyuvante con 2 ciclos de PEB
LRP con conservación nerviosa (CN)
Quimioterapia adyuvante con 2 ciclos de PEB
LRP-CN
Vigilancia
Recidiva
Tratamiento con arreglo a la clasificación del IGCCCG (3-4 ciclos de PEB [o VIP] seguidos de resección en caso de tumor residual)

PEB = cisplatino, etopósido, bleomicina; EC = estadio clínico; IGCCCG = International Germ Cell Cancer Collaborative Group; LRP = linfadenectomía retroperitoneal; VIP = etopósido, cisplatino, ifosfamida

8. TRATAMIENTO: TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS METASTÁSICOS

El tratamiento de los tumores de células germinativas metastásicos depende de:

- histología del tumor primario
- grupos pronósticos según lo definido por el IGCCCG basándose en 5.202 casos de tumores no seminomatosos y 660 de seminoma (tabla 3) (146).

8.1 Enfermedad metastásica de bajo volumen (estadio IIA/B)

8.1.1 Seminoma en estadio IIA/B

Hasta ahora, el tratamiento de referencia del seminoma en estadio IIA/B ha sido la radioterapia. La dosis de radiación administrada en el estadio IIA y IIB es de **aproximadamente** 30 y 36 Gy, respectivamente. El campo de irradiación habitual, en comparación con el estadio I, se ampliará desde la región PA hasta el campo iliaco ipsilateral (campo en palo de hockey). En el estadio IIB, los bordes laterales deben incluir los ganglios linfáticos metastásicos con un margen de seguridad de 1,0-1,5 cm. Esta técnica depara una supervivencia sin recidivas a los 6 años del 95 % y 89 % en los estadios IIA y IIB, respectivamente. La supervivencia global es de casi el 100 % (61, 89).

En el estadio IIB, la quimioterapia (4 ciclos de etopósido y cisplatino [EP] o 3 de PEB en caso de buen pronóstico) es una alternativa a la radioterapia. Aunque más tóxicos a corto plazo, parece que 4 ciclos de EP o 3 de PEB consiguen un grado parecido de control de la enfermedad (147). Carboplatino en monoterapia no es una alternativa a la quimioterapia convencional con PEB (148).

8.1.2 Tumores no seminomatosos en estadio IIA/B

Existe el consenso general de que el tratamiento debe iniciarse con quimioterapia inicial en todos los casos avanzados de TCGNS, salvo en el TCGNS en estadio II sin marcadores tumorales elevados, que puede tratarse, como alternativa, mediante LRP primaria o vigilancia (149, 150).

Cuando se opta por vigilancia está indicado un seguimiento a las 6 semanas para confirmar si la lesión está creciendo, permanece estable o está disminuyendo. Es probable que una lesión que disminuye de tamaño sea de origen no maligno y debe seguir observándose. Una lesión estable o en crecimiento indica un teratoma o un tumor maligno indiferenciado. Cuando la lesión está creciendo sin un incremento correspondiente de los marcadores tumorales AFP o beta-hCG, un cirujano experimentado debe realizar una LRP por sospecha de teratoma. Los pacientes con una lesión en crecimiento y un aumento concomitante de los marcadores tumorales AFP o beta-hCG no deben someterse a una intervención quirúrgica; precisan quimioterapia con PEB con arreglo al algoritmo terapéutico para los pacientes con enfermedad metastásica y las recomendaciones del IGCCCG (151-153) (figura 2). En esta situación, los estudios mediante PET carecen de utilidad demostrada.

Los pacientes que no deseen recibir quimioterapia primaria tienen la opción de una LRP con conservación nerviosa primaria con quimioterapia adyuvante (dos ciclos de PEB) en caso de metástasis (pII A/B). La quimioterapia primaria y la LRP primaria son opciones equivalentes en lo que respecta al resultado, pero los efectos secundarios y la toxicidad son diferentes, lo que permite la participación del paciente a la hora de seleccionar el tratamiento de elección (154). La tasa de curaciones con uno u otro abordaje está próxima al 98 % (138, 155-160).

Figura 2: Opciones terapéuticas en los pacientes con tumores no seminomatosos en estadio clínico IIA (23)

IIA, marcadores +
EC IIA, marcadores -
o
o
Quimioterapia PEB X 3
LRP-CN
Seguimiento después de 6 semanas
Tumor residual
EAP I
EAP IIA/B
PE
SC
Regresión
o
o
marcadores
Resección
Seguimiento independiente de la invasión vascular
Seguimiento
2 ciclos de PEB
3 ciclos de PEB +/- resección del tumor residual
LRP-CN o quimioterapia

LRP-CN
Seguimiento adicional

PEB = cisplatino, etopósido, bleomicina; CN = conservación nerviosa; LRP = linfadenectomía retroperitoneal; EAP = estadio anatomopatológico; PE = progresión de la enfermedad; SC = sin cambios.

8.2 Enfermedad metastásica avanzada

8.2.1 Quimioterapia primaria

El tratamiento primario de elección de la enfermedad avanzada consiste en tres o cuatro ciclos de poliquimioterapia PEB (tabla 6), en función de la clasificación del riesgo del IGCCCG (véase la tabla 3). Este régimen ha demostrado superioridad respecto a cisplatino, vinblastina y bleomicina (PVB) en pacientes con enfermedad avanzada (161-163). Los datos respaldan que un régimen de 3 días de administración de poliquimioterapia es tan eficaz como uno de 5 días, pero con mayor toxicidad (164).

Tabla 6: Régimen PEB (intervalo de 21 días).

Medicamento

Cisplatino
Etopósido
Bleomicina

Posología

20 mg/m²
100 mg/m²
30 mg (bolo)

Duración de los ciclos

Días 1-5*
Días 1-5
Días 1, 8, 15

*Más hidratación.

PEB = cisplatino, etopósido, bleomicina

En los pacientes de ‘buen pronóstico’, según la clasificación del IGCCCG (146), el tratamiento de referencia consiste en tres ciclos de PEB o, en los casos en que está contraindicado el uso de bleomicina, cuatro ciclos de EP (146, 163-167). El tratamiento debe administrarse sin reducir las dosis a intervalos de 21 días; el retraso del siguiente ciclo de quimioterapia está justificado únicamente en caso de fiebre con granulocitopenia < 1.000/mm³ o trombocitopenia < 100.000/mm³. No existen indicaciones del uso profiláctico de factores de crecimiento hematopoyéticos como, por ejemplo, factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF). Sin embargo, cuando se han producido complicaciones infecciosas durante la quimioterapia, se recomienda la administración profiláctica de G-CSF en los ciclos siguientes (165, 168).

El grupo de ‘pronóstico intermedio’ según el IGCCCG se ha definido como los pacientes con una tasa de supervivencia a los 5 años del 80 %. Los datos disponibles respaldan la administración de cuatro ciclos de PEB como tratamiento de referencia (146, 169). Debido al pronóstico generalmente menos favorable de los pacientes de este grupo con respecto a los de ‘buen pronóstico’, pueden ser tratados en ensayos prospectivos como, por ejemplo, el estudio del *Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group* de la EORTC con PEB frente a PEB + paclitaxel (169).

En los pacientes de ‘mal pronóstico’, el tratamiento de referencia consiste en cuatro ciclos de PEB. Cuatro ciclos de cisplatino, etopósido e ifosfamida (PEI) tienen el mismo efecto, pero son más tóxicos (170, 171). La supervivencia sin progresión a los 5 años oscila entre el 45 % y el 50 %. En un estudio aleatorizado no se han demostrado ventajas de la quimioterapia en dosis altas en el grupo total de pacientes de ‘mal pronóstico’. Sin embargo, los pacientes que presentan una reducción lenta de los marcadores podrían constituir un subgrupo inferior desde el punto de vista pronóstico (172). Dado que un análisis por emparejamientos deparó una mejor supervivencia (173-175), los pacientes de mal pronóstico aún deben ser tratados en ensayos aleatorizados prospectivos en curso en los que se investiga la utilidad de la quimioterapia en dosis altas. Así pues, los pacientes que cumplan los criterios de ‘mal pronóstico’ deberían ser derivados a un centro de referencia. No hay recomendaciones generales respecto a las modificaciones del tratamiento en los pacientes con un estado general deficiente (Karnofsky < 50 %), infiltración hepática extensa (> 50 %) o infiltración pulmonar extensa.

8.3 Reestadificación y tratamiento adicional

8.3.1 Reestadificación

La **reestadificación** se realiza mediante pruebas de imagen y reevaluación de los marcadores tumorales. En el momento de reducción de los marcadores o manifestación estable o regresiva del tumor ha de administrarse quimioterapia (tres o cuatro ciclos, según el estadio inicial) (146, 176, 177). En caso de descenso de los marcadores pero con metástasis crecientes, la resección del tumor es indispensable una vez finalizado el tratamiento de inducción, excepto en caso de urgencia, con arreglo al crecimiento local del tumor (178).

Sólo con un aumento documentado de los marcadores después de dos ciclos de quimioterapia está indicado un cruzamiento precoz del tratamiento. Estos pacientes suelen ser candidatos a participar en ensayos sobre nuevos medicamentos (173, 179). Los pacientes con una estabilización de los marcadores en una concentración baja después del tratamiento deben ser observados para comprobar si se produce una normalización completa. La quimioterapia de rescate sólo está indicada en caso de elevación confirmada de los marcadores (180, 181).

8.3.2 Resección del tumor residual

Una masa residual de seminoma no debe ser resecada, independientemente del tamaño, sino controlada mediante estudios de imagen y marcadores tumorales (182-188).

La FDG-PET tiene un valor pronóstico elevado en los pacientes con masas residuales después del tratamiento del seminoma. En los pacientes con masas residuales > 3 cm ha

de realizarse una FDG-PET para obtener más información sobre la viabilidad de estas masas residuales. En los pacientes con masas residuales < 3 cm, el uso de la FDG-PET es opcional (189).

En caso de progresión está indicado el tratamiento de rescate (quimioterapia, cirugía de rescate, radioterapia) (190-194). En caso de tumores no seminomatosos y remisión completa tras la quimioterapia (sin tumor visible) no está indicada la resección del tumor residual (195-200). En caso de cualquier masa residual visible y normalización de los marcadores está indicada la resección quirúrgica. En los pacientes con lesiones < 1 cm sigue habiendo un mayor riesgo de cáncer residual o teratoma (201). En caso de enfermedad retroperitoneal persistente han de resecarse completamente todas las áreas de focos metastásicos primarios en las 4-6 semanas siguientes a la finalización de la quimioterapia. Si es técnicamente posible, ha de practicarse una intervención con conservación nerviosa (195, 202-209).

En general, tras la quimioterapia de inducción con PEB, tan sólo el 10 % de las masas residuales contiene cáncer viable, el 50 % teratoma maduro y el 40 % tejido necrótico-fibrótico. Hasta ahora, ningún estudio de imagen, incluida la PET o un modelo pronóstico, puede predecir la diferenciación histológica del tumor residual no seminomatoso. Por tanto, la resección del tumor residual es obligatoria (196-198, 208-218).

La extensión de la cirugía debe basarse en el riesgo de recidiva de un paciente concreto y en aspectos relacionados con la calidad de vida (203). Si es posible, deben resecarse todas las masas porque una resección completa, en el contexto de células malignas viables, resulta más esencial que el recurso a la quimioterapia postoperatoria (219). La histología puede diferir en distintas localizaciones orgánicas (211). La resección de las lesiones pulmonares contralaterales no es obligatoria en caso de que el examen anatomopatológico de las lesiones del primer pulmón revele necrosis completa (220).

8.3.3 *Quimioterapia de consolidación tras la cirugía secundaria*

Tras la resección de necrosis o teratoma maduro, no se requiere tratamiento adicional. En caso de resección incompleta de un carcinoma vital o teratoma inmaduro pueden administrarse dos ciclos adyuvantes de quimioterapia a base de cisplatino en dosis convencionales en ciertos subgrupos (por ejemplo, pacientes de ‘mal pronóstico’) (219, 221) (precaución: dosis acumuladas de bleomicina). Tras la resección completa de un tumor vital < 10 % del volumen total, la quimioterapia adyuvante no resulta beneficiosa para prevenir nuevas recidivas. El pronóstico se deteriora de manera definida cuando se identifica carcinoma vital en las piezas de resección después de la quimioterapia de segunda y tercera línea. En esta última situación, la quimioterapia postoperatoria no está indicada y no puede mejorar el pronóstico (207, 212).

8.4 Tratamiento de rescate sistémico en caso de recidiva o enfermedad rebelde

8.4.1 *Seminoma*

La quimioterapia de rescate combinada a base de cisplatino provocará remisiones a largo plazo en aproximadamente el 50 % de los pacientes con recidiva tras la quimioterapia de primera línea (222). Los regímenes de elección son cuatro ciclos de PEI/VIP (etopósido, ifosfamida, cisplatino), cuatro ciclos de TIP (paclitaxel, ifosfamida, cisplatino) o cuatro ciclos de Velp (vinblastina, ifosfamida, cisplatino). En la actualidad, es imposible determinar si la quimioterapia combinada a base de cisplatino administrada

en dosis convencionales resulta suficiente como primer tratamiento de rescate o si debe intentarse una intensificación precoz del primer tratamiento de rescate con quimioterapia en dosis altas (223). Por consiguiente, es de capital importancia que estos pacientes excepcionales sean tratados en el contexto de ensayos clínicos y en centros con experiencia.

8.4.2 Tumores no seminomatosos

El tratamiento de rescate habitual después de la quimioterapia de primera línea consta de cuatro ciclos de PEI/VIP, cuatro ciclos de TIP o cuatro ciclos de VeIP, respectivamente (tabla 7).

Tabla 7: Quimioterapia con PEI/VIP, TIP y VeIP habitual (intervalo de 21 días)

Quimioterápicos

PEI/VIP

Cisplatino*

Etopósido

Ifosfamida†

TIP

Paclitaxel

Ifosfamida†

Cisplatino*

VeIP

Vinblastina

Ifosfamida†

Cisplatino*

Posología

Duración de los ciclos

Días ...

infusión continua durante 24 horas el día 1

PEI/VIP = cisplatino, etopósido, ifosfamida; TIP = paclitaxel, ifosfamida, cisplatino; VeIP = vinblastina, ifosfamida, cisplatino.

**Más hidratación.*

†Más protección con mesna.

La quimioterapia de rescate a dosis convencionales logra una remisión a largo plazo en el 15 %-40 % de los pacientes, en función de los factores de riesgo individuales (181, 224). Los indicadores pronósticos de respuesta al tratamiento de rescate son (181, 224-226):

- localización e histología del tumor primario
- respuesta al tratamiento de primera línea
- duración de la remisión
- concentración de AFP y hCG en el momento de recidiva.

El tratamiento de rescate con Velp probablemente no es superior a otros regímenes combinados a base de platino administrados en dosis convencionales (220-222). El uso de regímenes combinados administrados en dosis convencionales con más de tres medicamentos aumentará la toxicidad sin mejorar el resultado del tratamiento (227).

En función de la presencia de factores pronósticos adversos, los resultados del tratamiento de rescate después del tratamiento de primera línea a base de cisplatino son insatisfactorios (181, 228). Aunque algunos ensayos en fase II indican una mejoría de la supervivencia del 10 % con la intensificación precoz del primer tratamiento de rescate con quimioterapia en dosis altas, otros no han logrado demostrar esta mejoría (229-233).

La quimioterapia en dosis altas no ofreció ventajas como primer tratamiento de rescate según los resultados del estudio aleatorizado IT 94 realizado en pacientes de buen pronóstico (234). Así pues, a los pacientes con buenas características pronósticas se les debe ofrecer un primer tratamiento de rescate en dosis convencionales.

Varios ensayos en fase II, así como un análisis por emparejamientos retrospectivos, han puesto de manifiesto una mejoría de la supervivencia en pacientes de mal pronóstico con una intensificación precoz del primer tratamiento de rescate mediante quimioterapia en dosis altas (225, 235-237) (MBDC: 2B).

Recientemente, paclitaxel y gemcitabina han resultado activos en el tratamiento de los tumores de células germinativas rebeldes; ambos medicamentos son sinérgicos con cisplatino (238-240). Sin embargo, todos estos pacientes deben incorporarse a estudios multicéntricos en curso para definir el abordaje óptimo del tratamiento de rescate y ser derivados a centros con experiencia en la asistencia de los pacientes con recidivas o rebeldes al tratamiento (223).

8.4.3 Recidiva tardía (≥ 2 años después del final del tratamiento de primera línea)

Se define recidiva tardía como un paciente que presenta recidiva más de dos años después de la quimioterapia por enfermedad metastásica. En caso de ser técnicamente posible, todos los pacientes con recidivas tardías deben someterse a cirugía radical inmediata de todas las lesiones, con independencia de la concentración de los marcadores tumorales, para extirpar completamente todo el tumor de células germinativas indiferenciado, teratoma maduro o cáncer secundario de células no germinativas (120, 241). Cuando las lesiones no son completamente reseables, han de obtenerse biopsias para efectuar una evaluación histológica e iniciar la quimioterapia de rescate con arreglo a los resultados histológicos. Si el paciente responde a la quimioterapia de rescate, debe practicarse cirugía secundaria siempre que sea posible. En caso de enfermedad rebelde irresecable, pero localizada, puede contemplarse la radioterapia. Para evitar un exceso de mortalidad, las recidivas tardías sólo deben ser tratadas en centros con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes (242).

8.5 Cirugía de rescate

Los tumores residuales tras la quimioterapia de rescate deben researse en las 4-6 semanas siguientes a la normalización de los marcadores o cuando éstos alcanzan una meseta. En caso de progresión según los marcadores tras el tratamiento de rescate y ausencia de otras opciones de quimioterapia, ha de plantearse la resección de los tumores residuales ('cirugía a la desesperada') cuando la resección completa de todos

los tumores parece viable (puede lograrse una supervivencia a largo plazo del 25 % aproximadamente) (181, 205, 213, 216, 243-252).

8.6 Tratamiento de las metástasis cerebrales

Las metástasis cerebrales aparecen en el marco de una recidiva sistémica y rara vez como una recidiva aislada. La supervivencia a largo plazo de los pacientes que presentan metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico inicial es escasa (30 %-40 %), aunque incluso peor es el desarrollo de una metástasis cerebral como recidiva (la supervivencia a los 5 años es del 2 %-5 %) (253, 254). La quimioterapia es el tratamiento inicial en este caso y algunos datos respaldan el uso de radioterapia de consolidación, incluso en caso de una respuesta total después de la quimioterapia (255). La cirugía puede plantearse en caso de una metástasis solitaria persistente, en función del estado general, la histología del tumor primario y la localización de la metástasis.

8.7 Recomendaciones relativas al tratamiento de los tumores de células germinativas

GR

1. El TCGNS de bajo volumen en estadio IIA/B con marcadores elevados debe ser tratado como un TCGNS avanzado de 'pronóstico bueno o intermedio', con tres o cuatro ciclos de PEB. El estadio IIA/B sin elevación de marcadores puede tratarse con LRP o vigilancia estrecha
2. En el TCGNS metastásico (estadio \geq IIC) de buen pronóstico, tres ciclos de PEB son el tratamiento primario de elección
3. En el TCGNS metastásico de pronóstico intermedio o malo, el tratamiento primario de elección consiste en cuatro ciclos de PEB convencional
4. La resección quirúrgica de masas residuales después de la quimioterapia en el TCGNS está indicada en el caso de masas residuales visibles y cuando las concentraciones séricas de marcadores tumorales son normales o se están normalizando
5. El seminoma en ECII A/B puede ser tratado inicialmente con radioterapia. En caso necesario, puede utilizarse quimioterapia como tratamiento de rescate con la misma pauta que para los grupos pronósticos correspondientes de TCGNS
6. En el EC IIB, la quimioterapia (4 ciclos de EP o 3 de PEB, en caso de buen pronóstico) es una alternativa a la radioterapia. Aunque más tóxicos a corto plazo, parece que 4 ciclos de EP o 3 de PEB consiguen un grado parecido de control de la enfermedad
7. El seminoma en estadio IIC o superior debe ser tratado con quimioterapia primaria siguiendo los mismos principios utilizados en caso de TCGNS

GR = grado de recomendación

9. SEGUIMIENTO TRAS EL TRATAMIENTO CURATIVO

9.1 Consideraciones generales

La selección de las pruebas a realizar durante el seguimiento debería seguir los principios siguientes (256).

- El intervalo entre la exploración y la duración de la prueba debe ser coherente con el momento de máximo riesgo de recidiva y la evolución natural del tumor.
- Las pruebas deben centrarse en los lugares más probables de recidiva y deben presentar un valor predictivo elevado, tanto positivo como negativo.

- Ha de disponerse de un tratamiento que logre la curación de la recidiva, una prolongación significativa de la vida o el alivio de los síntomas. El inicio de un tratamiento más precoz debería mejorar el resultado con respecto al administrado cuando el paciente se torna sintomático como consecuencia de la recidiva tumoral.
- El mayor riesgo de segundas neoplasias malignas, tanto en el foco primario como en otros tejidos que podrían haber estado expuestos a los mismos carcinógenos, o en los que existen datos epidemiológicos de un mayor riesgo, también debería orientar las pruebas a solicitar. También han de tenerse en cuenta las complicaciones malignas y no malignas del tratamiento. Estas pruebas deben realizarse con una frecuencia y duración coherentes con la naturaleza del riesgo, e incluir tan sólo pruebas con valores predictivos positivos y negativos elevados.

Las siguientes consideraciones se aplican de forma general a la selección de un calendario y unas pruebas adecuados en el seguimiento de todos los estadios del tumor testicular.

- La mayor parte de las recidivas después del tratamiento curativo se producirán en los dos primeros años; por tanto, la vigilancia debe ser más frecuente e intensiva durante este período.
- Pueden aparecer recidivas tardías después de 5 años, por lo que podría ser aconsejable un seguimiento anual de por vida.
- Después de una LRP, la recidiva en el retroperitoneo es rara, de modo que el lugar más probable de recidiva es el tórax.
- La utilidad de la radiografía de tórax se ha puesto en duda recientemente en el seguimiento de los pacientes con enfermedad diseminada tras la remisión completa (257, 258).
- La TC de tórax presenta un mayor valor predictivo que la radiografía de tórax (258).
- Los resultados del tratamiento dependen del volumen de la enfermedad; por tanto, podría ser justificable una estrategia intensiva para detectar enfermedad asintomática.
- Tras la quimioterapia o radioterapia, hay un riesgo a largo plazo de aparición de neoplasias malignas secundarias.

9.2 Seguimiento: tumores no seminomatosos en estadio I

Aproximadamente el 5 % de los pacientes con TCGNS en EC1 presenta concentraciones elevadas de marcadores tumorales tras la orquiectomía y hasta el 25 %-30 % tendrá recidivas durante los 2 primeros años (5, 113, 131, 134, 155, 259-262).

El calendario de seguimiento variará dependiendo de la estrategia de tratamiento elegida de entre las tres posibles:

- vigilancia

- LRP con conservación nerviosa
- quimioterapia adyuvante.

9.2.1 Pruebas complementarias de seguimiento durante la vigilancia

Los resultados de una política de vigilancia dependen de un procedimiento cuidadoso de estadificación preoperatoria y de la gestión del seguimiento. En una política de ‘esperar a ver qué pasa’ se producirán recidivas en el 30 % de los casos. De estas recidivas, el 80 % tendrán lugar en los 12 meses siguientes a la orquiectomía y aproximadamente 12 % durante el segundo año. La mediana del tiempo hasta la recidiva es de 6 meses (intervalo, 1-62 meses), aunque todavía pueden surgir recidivas al cabo de 3-5 años, e incluso posteriormente, con una tasa anual del 4 % (108, 109). La recidiva se produce principalmente en el retroperitoneo: aproximadamente el 20 % de los pacientes presenta metástasis evidentes en el retroperitoneo y el 10 % en el mediastino y los pulmones (263). A veces, el único indicio es una elevación de la concentración de marcadores tumorales.

El MRC ha publicado un ensayo aleatorizado sobre el uso de dos o cinco TC según el cual recomienda reducir los estudios de imagen durante la vigilancia en este estadio a una TC a los 3 meses de la orquiectomía y otra al cabo de 12 meses. El ensayo, con una cohorte de 414 pacientes, contó con potencia estadística para descartar una probabilidad del 3 % de detectar a un paciente durante la vigilancia exclusiva con una recidiva que se presente como enfermedad ya metastásica con características de pronóstico ‘intermedio’ o ‘malo’. Se detectaron recidivas en el 15 % con dos TC y en el 20 % con cinco TC; el 1,6 % de estos pacientes tenían características de pronóstico ‘intermedio’ o ‘malo’. Tan sólo el 10 % de los pacientes mostraba características de alto riesgo (invasión vascular). En resumen, este primer ensayo aleatorizado deparó datos científicos de grado 1 para recomendar un seguimiento mínimo en los pacientes con tumores no seminomatosos en EC1 (122). El calendario de seguimiento recomendado (tabla 8) incluye los requisitos mínimos de estudios de imagen y se añaden recomendaciones de otras pruebas de vigilancia.

Tabla 8: Calendario de seguimiento mínimo recomendado en una política de vigilancia: tumor no seminomatoso en estadio I

Procedimiento

Exploración física
 Marcadores tumorales
 Radiografía de tórax
 TC abdominopélvica

Año

... veces
 Dos veces
 Dos veces (a los 3 y 12 meses)
 Dos veces al año
 Una vez al año

TC = tomografía computarizada.

Durante la fase inicial posterior al tratamiento, el seguimiento consta de exploraciones clínicas periódicas, control de los marcadores tumorales séricos y pruebas de imagen. La frecuencia y el tipo de exploraciones dependen del riesgo estimado de recidiva, de la estrategia seleccionada de tratamiento y del tiempo que ha transcurrido desde la finalización del tratamiento y debe modificarse con arreglo a estos riesgos. Sin embargo, sólo existe información limitada sobre la estrategia óptima de seguimiento y, en la actualidad, únicamente pueden ofrecerse recomendaciones en relación con el seminoma (264).

En caso de tumores no seminomatosos en estadio I de bajo riesgo, dos TC abdominopélvicas durante el primer año parecen suficientes para detectar recidivas en una fase temprana (122). La importancia de las TC adicionales sigue siendo dudosa. No existen estudios en los que se aborde el control óptimo de estos pacientes mediante marcadores tumorales séricos (AFP, beta-hCG).

9.2.2 Seguimiento después de una LRP con conservación nerviosa

La recidiva retroperitoneal después de una LRP con conservación nerviosa realizada correctamente es rara. La LRP debería eliminar los ganglios retroperitoneales como lugar de recidiva y, de este modo, la necesidad de TC abdominales repetidas. Los datos del estudio del *Testicular Cancer Intergroup* de Estados Unidos revelaron recidivas retroperitoneales en 7/264 pacientes con enfermedad en estadio anatomopatológico I (y 20 recidivas pulmonares); cuatro de estos siete no presentaron elevaciones de marcadores (265). En la serie de Indiana, tan sólo se notificó una recidiva en 559 casos (266). Cuando se produce una recidiva, normalmente tiene lugar en el tórax, el cuello o los bordes del campo quirúrgico.

Se identifican recidivas pulmonares en el 10 %-12 % de los pacientes y más del 90 % de las recidivas se producen en los 2 años siguientes a la LRP (74, 267). Sin embargo, la baja tasa de recidiva retroperitoneal después de una LRP sólo puede lograrse mediante cirugía en centros especializados, como puso de manifiesto la elevada tasa de recidivas en el campo (7/13 recidivas) que se observó en el ensayo aleatorizado alemán de LRP frente a un ciclo de PEB (143). El calendario de seguimiento mínimo recomendado se recoge en la tabla 9.

Tabla 9: Calendario de seguimiento mínimo recomendado tras la linfadenectomía retroperitoneal o quimioterapia adyuvante: tumor no seminomatoso en estadio I

Procedimiento

Exploración física
Marcadores tumorales
Radiografía de tórax
TC abdominopélvica

Año

... veces
Dos veces
Una vez
Dos veces/año
Una vez/año

TC = tomografía computarizada.

9.2.3 Seguimiento tras la quimioterapia adyuvante

En trabajos prospectivos con seguimiento a largo plazo tras administrar quimioterapia adyuvante se ha comprobado una tasa baja de recidivas (113, 114, 259, 260) de aproximadamente el 3 %. En un ensayo aleatorizado con un ciclo de PEB frente a LRP, la tasa de recidivas con la quimioterapia adyuvante fue del 1 % (2/174 pacientes, uno con recidiva de marcadores, uno con un teratoma maduro en el retroperitoneo) (143). Aún no está clara la necesidad de evaluación repetida y a largo plazo del retroperitoneo. Debido al riesgo de presentar un teratoma tardío de crecimiento lento en el retroperitoneo tras la quimioterapia adyuvante, ha de llevarse a cabo una TC de abdomen (véase la tabla 9).

9.3 Seguimiento: seminoma en estadio I

La mayoría de los pacientes con seminomas (70 %-80 %) presentan un enfermedad en estadio clínico I en el momento del diagnóstico (89). En el 15 %-20 % de los casos, hay afectación radiológica ganglionar en el retroperitoneo y tan sólo el 5 % de los pacientes tiene metástasis a distancia (89).

La tasa de recidivas varía entre el 1 % y el 20 %, según el tratamiento elegido tras la orquiectomía. Únicamente el 30 % de los seminomas cursa con una elevación de la hCG en el momento del diagnóstico o durante la evolución de la enfermedad.

Por tanto, en la mayoría de los casos, la determinación de marcadores sanguíneos no es una prueba fiable con fines de seguimiento (268). Las opciones terapéuticas tras la orquiectomía en el seminoma en estadio I consisten en radioterapia retroperitoneal, vigilancia y quimioterapia adyuvante. Debido a su extrema radio y quimiosensibilidad, se logran tasas elevadas de curación de prácticamente el 100 % con cada uno de estos abordajes, incluso en caso de recidiva. Los costes de los distintos tratamientos varían, al igual que los efectos secundarios previsibles (91, 269, 270).

9.3.1 Seguimiento después de la radioterapia

Las dosis bajas de radioterapia (20-24 Gy) limitadas al campo retroperitoneal o en palo de hockey logran una supervivencia global del 99 % al cabo de 5-10 años (97-99, 271, 272). La tasa de recidivas es del 1 %-2 % y el momento más habitual de aparición es en los 18 meses siguientes al tratamiento (97, 100, 270, 273, 274), aunque también se han descrito recidivas tardías (275). El lugar de recidiva consiste principalmente en los ganglios linfáticos supradiafragmáticos, el mediastino, los pulmones o los huesos. En un pequeño porcentaje de casos, el tumor recidiva en los ganglios inguinales o ilíacos externos (89).

Los efectos secundarios de la radioterapia consisten en disminución de la espermatogénia, síntomas digestivos (úlceras pépticas) e inducción de neoplasias malignas secundarias (270, 276, 277). Hasta el 50 % de los pacientes puede presentar toxicidad moderada de grado I-II (268). El calendario de seguimiento se describe en la tabla 10.

Tabla 10: Calendario de seguimiento mínimo recomendado para la vigilancia, radioterapia o quimioterapia tras una orquiectomía: seminoma en estadio I

Procedimiento

Exploración física
Marcadores tumorales
Radiografía de tórax
TC abdominopélvica

Año

... veces
Dos veces/año
Una vez/año

TC = tomografía computarizada.

9.3.2 Seguimiento durante la vigilancia

El riesgo actuarial de recidivas a los 5 años oscila entre el 6 % (riesgo bajo) y el 20 % (106, 278-282). No hay un mayor riesgo de muerte. La mediana del tiempo hasta la recidiva oscila entre 12 y 18 meses, aunque hasta el 29 % de las recidivas aparecen más tarde (87, 283). Los lugares de recidiva son los ganglios linfáticos PA en hasta el 82 % de los casos; los ganglios pélvicos, los ganglios inguinales y los pulmones también pueden resultar afectados (87, 284-288). Dada la tasa elevada y, a menudo, tardía de recidivas, resulta imprescindible un seguimiento estrecho y activo durante al menos 5 años (289) (véase la tabla 10).

9.3.3 Seguimiento tras la quimioterapia adyuvante

Uno o dos ciclos de quimioterapia a base de carboplatino constituyen un tratamiento alternativo eficaz en el seminoma en estadio I. La tasa de recidivas es del 1,9 %-4,5 %. En general, este tratamiento es bien tolerado, con tan sólo toxicidad leve a corto y medio plazo (289, 290). No se dispone de datos a largo plazo en relación con las recidivas tardías y la supervivencia (véase la tabla 10).

9.4 Seguimiento: enfermedad en estadio II y avanzada (metástasica)

Cuanto más avanzado es el estadio ganglionar de la enfermedad, mayor es la probabilidad de recidiva (138). En general, el volumen del tumor primario determina la evolución de los pacientes con TCGNS (291). En el TCGNS en estadio II, independientemente del tratamiento adoptado, se logran tasas de supervivencia excelentes del 97 % siempre que la recidiva se identifique lo antes posible (149, 150, 156).

En los tumores de células germinativas metastásicos avanzados, la extensión de la enfermedad se correlaciona con la respuesta al tratamiento y la supervivencia. La combinación de quimioterapia a base de cisplatino y cirugía (multimodalidad intensiva) logra tasas de curación de entre el 65 % y el 85 %, según la extensión inicial de la enfermedad (292, 293). Las tasas de respuestas completas a la quimioterapia son del orden del 50 %-60 % (292); otro 20 %-30 % de los pacientes podría quedarse sin enfermedad con la cirugía posterior a la quimioterapia (294).

Los principales motivos de fracaso del tratamiento en el TCGNS avanzado son (291, 295, 296):

- presencia de enfermedad voluminosa que no responde totalmente a la quimioterapia
- teratoma residual irresecable después de la quimioterapia
- presencia o desarrollo de elementos no germinativos quimiorresistentes, que representan el 8,2 % de los casos.

En la tabla 11 se recoge el calendario de seguimiento mínimo recomendado en el TCGNS y el seminoma avanzados.

Tabla 11: Calendario de seguimiento mínimo recomendado en el TCGNS y el seminoma avanzados

Procedimiento

Exploración física
 Marcadores tumorales
 Radiografía de tórax
 TC abdominopélvica*†
 TC de tórax‡
 TC cerebral§

Año

... veces
 Dos veces
 Como se indica
 Dos veces al año
 Una vez al año

TC = tomografía computarizada.

*Debe realizarse una TC abdominal de forma anual, como mínimo, cuando se identifica teratoma en el retroperitoneo.

†Si la evaluación posterior a la quimioterapia en un paciente con seminoma revela una masa > 3 cm, debe repetirse la TC pertinente al cabo de 2 y 4 meses para garantizar que la masa sigue reduciéndose. Si se encuentra disponible, puede efectuarse una FDG-PET.

‡Una TC de tórax está indicada cuando se detectan anomalías en la radiografía de tórax y tras la resección pulmonar.

§En los pacientes con cefaleas, signos neurológicos focales o cualquier síntoma del sistema nervioso central.

10. TUMORES DEL ESTROMA TESTICULAR

10.1 Generalidades

Los tumores del estroma testicular son infrecuentes y sólo representan el 2 %-4 % de los tumores testiculares en adultos. Sin embargo, tan sólo los tumores de células de Leydig y de células de Sertoli tienen importancia clínica. Dado que hasta ahora no se han publicado recomendaciones generales, el Grupo de trabajo sobre el cáncer de testículo de la EAU ha decidido incluir estos tumores en la guía clínica sobre los tumores de células germinativas de la EAU. Únicamente se ofrecen recomendaciones relativas al diagnóstico y tratamiento de los tumores de células de Leydig y Sertoli.

10.2 Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda en Medline en relación con los tumores de células de Leydig (sinónimo: tumor de células intersticiales) y los tumores de células de Sertoli (sinónimo: androblastoma). Se identificaron unos 850 artículos. Tras excluir el trabajo puro de laboratorio sin datos clínicos, los tumores femeninos y pediátricos y los casos animales, se examinaron 371 artículos y resúmenes. Se excluyeron las publicaciones dobles y los artículos con histología poco clara o con falta de datos sobre la evolución clínica. La mayor parte de las 285 publicaciones restantes son descripciones de casos clínicos; tan sólo en algunos artículos se presentan series de más de 10 casos, la mayoría de ellos publicados en la bibliografía anatomopatológica. Así pues, la incidencia real de tumores del estroma sigue siendo incierta y la proporción de tumores metastásicos sólo puede ofrecerse de manera aproximada.

No obstante, los síntomas de sospecha preoperatoria de tumores del estroma testicular y las características de los tumores con un riesgo elevado de metástasis están bastante bien definidos (MBDC: IIA y IIB) como para permitir hacer recomendaciones en relación con el diagnóstico y el abordaje quirúrgico. Sin embargo, no pueden emitirse recomendaciones relativas al seguimiento apropiado debido a la ausencia de datos de seguimiento en la mayoría de los casos publicados, y la evolución mortal de los tumores metastásicos, independientemente del tratamiento elegido.

Cada publicación se ha valorado con arreglo a las categorías de MBDC (véase anteriormente).

La búsqueda bibliográfica de datos clínicos sobre tumores de células de Leydig deparó 193 publicaciones con más de 480 tumores en adultos, incluidas tres (1-3) en las que se describieron series más extensas con un total de 90 pacientes. Se dispone de datos de seguimiento de más de dos años en relación con unos 80 pacientes.

La búsqueda bibliográfica de datos clínicos sobre tumores de células de Sertoli deparó 93 publicaciones con más de 260 tumores en adultos, incluidas tres (del mismo grupo) (4-6) en las que se describió un total de 80 pacientes. Se dispone de datos de seguimiento de más de dos años en relación con menos de 40 pacientes.

10.3 Clasificación

Los tumores de células no germinativas del testículo comprenden los tumores de los cordones sexuales/estroma gonadal y diversos tumores del estroma inespecífico. Los diferentes subtipos histológicos de tumores testiculares se definen con arreglo a la clasificación de la OMS de 2004 (adaptada) (7).

10.4 Tumores de células de Leydig

10.4.1 Epidemiología

Los tumores de células de Leydig suponen alrededor del 1 %-3 % de los tumores testiculares en adultos (2, 8) y el 3 % de los tumores testiculares en lactantes y niños (8). El tumor es más frecuente entre el tercer y el sexto decenio de vida en los adultos, con observación de una incidencia similar en cada decenio. Se aprecia otro pico de incidencia en los niños de 3 a 9 años. Tan sólo el 3 % de los tumores de células de

Leydig son bilaterales (2). En ocasiones, aparecen en pacientes con síndrome de Klinefelter (8).

10.4.2 Anatomía patológica de los tumores de células de Leydig

Los tumores de células de Leydig son el tipo más frecuente de tumores de los cordones sexuales/estroma gonadal. Desde el punto de vista histopatológico, están bien delimitados y no suelen superar los 5 cm de diámetro. También son sólidos, de color amarillo o canela y con presencia de hemorragia o necrosis en el 30 % de los casos. Desde el punto de vista microscópico, las células son poligonales, con citoplasma eosinófilo y ocasionales cristales de Reinke, núcleo regular, disposición sólida y estroma capilar. Las células expresan vimentina, inhibina, proteína S-100, hormonas esteroideas, calretinina y citoqueratina (de manera focal) (7).

Alrededor del 10 % de los tumores de células de Leydig son malignos, los cuales presentan los parámetros siguientes:

- tamaño grande (> 5 cm)
- atipia citológica
- mayor actividad mitótica (> 3 por 10 campos a gran aumento [CGA])
- mayor expresión de integrina MIB-1 (18,6 % frente al 1,2 % en los benignos)
- necrosis
- invasión vascular (9)
- bordes infiltrantes
- extensión más allá del parénquima testicular
- aneuploidía del ADN (1, 10).

10.4.3 Diagnóstico

Los pacientes consultan por un aumento de tamaño indoloro del testículo o el tumor es un hallazgo ecográfico accidental. Hasta en el 80 % de los casos se describen trastornos hormonales con concentraciones altas de estrógenos y estradiol y bajas de testosterona y unas concentraciones elevadas de LH y FSH (11, 12), aunque siempre se obtienen resultados negativos en relación con los marcadores de tumores testiculares de células germinativas AFP, hCG, LDH y FAP. Aproximadamente el 30 % de los pacientes presenta ginecomastia (13, 14). Tan sólo el 3 % de los tumores son bilaterales (2). Los tumores de células de Leydig deben diferenciarse de las lesiones seudotumorales multinodulares y a menudo bilaterales del síndrome androgenital (15).

La evaluación diagnóstica debe incluir marcadores tumorales, hormonas (al menos testosterona, LH y FSH; en caso de no ser concluyente, también estrógenos, estradiol, progesterona y cortisol), ecografía de ambos testículos y TC de tórax y abdomen. En la ecografía es posible observar lesiones hipoeoicas, pequeñas y bien definidas con

hipervascularización, aunque el aspecto es variable e indistinguible de los tumores de células germinativas (16, 17). La proporción de tumores metastásicos en todos los casos clínicos publicados sólo es del 10 %. En las tres series más extensas con un seguimiento más prolongado se identificaron 18 tumores metastásicos en un total de 83 casos (21,7 %) (1-3). Los signos histopatológicos de malignidad se han descrito anteriormente (véase la sección 4.2) (1, 10). Además, los pacientes de edad avanzada corren un mayor riesgo de tener un tumor con potencial maligno.

10.4.4 Tratamiento

Los tumores testiculares asintomáticos de pequeño volumen se interpretan erróneamente a menudo como tumores de células germinativas y se practica una orquiectomía inguinal. Se recomienda encarecidamente realizar una técnica con conservación del órgano en todas las lesiones intraparenquimatosas pequeñas a fin de obtener el diagnóstico histológico. Especialmente en los pacientes con síntomas de ginecomastia o trastornos hormonales ha de contemplarse la posibilidad de un tumor de células no germinativas y evitar la práctica de una orquiectomía inmediata (18). En caso de tumores de células germinativas en el examen histológico de cortes congelados o en parafina, se recomienda la orquiectomía siempre que exista un testículo normal contralateral.

En los tumores del estroma con signos histológicos de malignidad, especialmente en pacientes de edad avanzada, se recomienda una orquiectomía con linfadenectomía retroperitoneal para prevenir la aparición de metástasis (19). Sin signos histológicos de malignidad, se recomienda una estrategia individualizada de vigilancia tras la orquiectomía (el seguimiento mediante TC quizá sea lo más idóneo porque no se dispone de marcadores tumorales específicos).

Los tumores que han metastatizado a ganglios linfáticos, pulmón, hígado o hueso responden mal a la quimio y radioterapia y la supervivencia es escasa (19).

10.4.5 Seguimiento

No pueden ofrecerse recomendaciones relativas al seguimiento apropiado debido a la falta de datos de seguimiento en la mayoría de los casos publicados y a la evolución mortal de los tumores metastásicos, independientemente del tratamiento elegido.

10.5 Tumores de células de Sertoli

10.5.1 Epidemiología

Los tumores de células de Sertoli representan menos del 1 % de los tumores testiculares y la edad media en el momento del diagnóstico ronda los 45 años, con casos excepcionales por debajo de los 20 años (4, 20). En raras ocasiones, estos tumores aparecen en pacientes con síndrome de insensibilidad a los andrógenos y síndrome de Peutz-Jeghers.

10.5.2 Anatomía patológica de los tumores de células de Sertoli

El tumor está bien circunscrito, es de color amarillo, marrón o blanco y tiene un diámetro medio de 3,5 cm (4). Desde el punto de vista microscópico, las células son eosinófilas o pálidas y tienen un citoplasma vacuolado. Los núcleos son regulares, con

surcos, y puede haber inclusiones. La disposición de las células es tubular o sólida; es posible encontrar un patrón pseudocordonal o reticular. El estroma es fino y capilar, si bien en algunos casos predomina un aspecto esclerosante. Las células expresan vimentina, citoqueratinas, inhibina (40 %) y proteína S-100 (30 %) (4).

La tasa de tumores malignos oscila entre el 10 % y el 22 % y se han descrito menos de 50 casos (21-23). Los signos de un tumor de Sertoli maligno son:

- tamaño grande (> 5 cm)
- núcleos pleomorfos con nucleolos
- mayor actividad mitótica (> 5 por 10 CGA)
- necrosis
- invasión vascular.

10.5.2.1 Clasificación

Se han descrito tres subtipos (20):

- tumor de células de Sertoli clásico (4)
- forma calcificante de células grandes con calcificaciones características (5, 24)
- forma esclerosante rara (6, 25).

10.5.3 Diagnóstico

Los pacientes consultan por un aumento de tamaño del testículo o el tumor es un hallazgo ecográfico accidental (26). La mayoría de los tumores de Sertoli clásicos son unilaterales y unifocales. Los trastornos hormonales son infrecuentes, aunque a veces se observa ginecomastia (4). Los marcadores de tumores testiculares AFP, hCG, LDH y FAP siempre son negativos.

La evaluación diagnóstica debe incluir marcadores tumorales, hormonas (al menos testosterona, LH y FSH; en caso de no ser concluyente, también estrógenos, estradiol, progesterona y cortisol), ecografía de ambos testículos y TC de tórax y abdomen.

Los tumores de células de Sertoli suelen ser hipoeoicos en la ecografía, aunque pueden tener un aspecto variante, por lo que no es posible distinguirlos con seguridad de tumores de células germinativas (20). Tan sólo la forma calcificante de células grandes tiene una imagen característica con focos intensamente ecógenos debido a calcificación (27, 28).

La forma calcificante de células grandes se diagnostica en varones más jóvenes y se asocia a síndromes genéticos (complejo de Carney [29] y síndrome de Peutz-Jeghers [30]) o, en cerca del 40 % de los casos, a trastornos endocrinos. Un total del 44 % de los casos son bilaterales, ya sean sincrónicos o metacrónicos, y el 28 % muestra multifocalidad (24).

Las características de los tumores metastásicos se han descrito anteriormente (24, 25). Sin embargo, tan sólo el 7 % de los pacientes cuyos tumores se clasificaron histopatológicamente como ‘malignos’ por medio de estas características u otras similares (es decir, el 18,8 % de los tumores en todos los casos publicados) presentó enfermedad metastásica durante el seguimiento.

En la serie más extensa con el seguimiento más prolongado, al 7,5 % de los pacientes se les clasificó como ‘tumores malignos’ en el momento del diagnóstico primario y el 11,7 % presentó metástasis a largo plazo (4). En general, los pacientes afectados son de edad más avanzada, los tumores casi siempre son palpables y muestran más de un signo de malignidad (4).

Hasta el 20 % de los tumores pertenecientes a la forma esclerosante de células grandes son malignos. Hay ciertos indicios de que la discriminación entre un tipo de aparición precoz y tardía podría definir un riesgo diferente de enfermedad metastásica (5,5 % frente al 23 %) (20). Las metástasis en el infrecuente subtipo esclerosante son raras.

10.5.4 Tratamiento

Los tumores testiculares de pequeño volumen, por lo demás asintomáticos, se interpretan erróneamente a menudo como tumores de células germinativas y se practica una orquiectomía inguinal. Se recomienda encarecidamente realizar una técnica con conservación del órgano en las lesiones testiculares intraparenquimatosas pequeñas hasta que se disponga de la histología final. Especialmente en los pacientes con síntomas de ginecomastia o trastornos hormonales o imágenes típicas en la ecografía (calcificaciones, tumores circunscritos pequeños) ha de contemplarse la cirugía con conservación del órgano. Puede practicarse una orquiectomía secundaria cuando la anatomía patológica final revela un tumor que no es del estroma (por ejemplo, de células germinativas). Las técnicas quirúrgicas con conservación del órgano están justificadas siempre que el parénquima testicular restante sea suficiente para la función endocrina (y, en los tumores del estroma, también para la exocrina).

En los tumores con signos histológicos de malignidad, especialmente en pacientes de edad avanzada, se recomienda una orquiectomía con linfadenectomía retroperitoneal para prevenir la aparición de metástasis (19). Sin signos de malignidad, se recomienda una estrategia individualizada de vigilancia tras la orquiectomía (la TC quizá sea lo más idóneo porque no se dispone de marcadores tumorales específicos). Los tumores que metastatizan a ganglios linfáticos, pulmón o hueso responden mal a la quimio y radioterapia y la supervivencia es escasa.

10.5.5 Seguimiento

No pueden ofrecerse recomendaciones relativas al seguimiento apropiado debido a la falta de datos de seguimiento en la mayoría de los casos publicados y a la evolución mortal de los tumores metastásicos, independientemente del tratamiento elegido.

10.6 Tumor de células de la granulosa

Se trata de un tumor raro, con dos variantes: juvenil y adulto.

- El tipo juvenil es benigno. Se trata del tumor congénito más frecuente del testículo y representa el 6,6 % de todas las neoplasias testiculares prepuberales. El aspecto quístico es característico de este tipo de tumor (31).
- En el tipo adulto, la edad media en el momento de presentación es de 44 años. La morfología característica es la de un tumor homogéneo, de color amarillo-gris, con células alargadas con surcos en disposición microfolicular y con cuerpos de Call-Exner.

Los tumores malignos suponen alrededor del 20 % de los casos. Suelen tener un diámetro > 7 cm. La invasión vascular y la necrosis son características indicativas de una biología maligna (32).

10.7 Grupo de tumores del tecoma/fibroma

Estos tumores son muy raros y benignos (7).

10.8 Otros tumores de los cordones sexuales/estroma gonadal

Los tumores de los cordones sexuales/estroma gonadal pueden estar diferenciados de manera incompleta o ser formas mixtas.

Hay poca experiencia con los tumores de los cordones sexuales/estroma gonadal incompletamente diferenciados y no se ha comunicado ningún caso de metástasis (7). En las formas tumorales mixtas han de notificarse todos los componentes histológicos. Sin embargo, lo más probable es que el comportamiento clínico sea un reflejo del patrón predominante o del componente más agresivo del tumor (33)

10.9 Tumores que contienen células germinativas y cordones sexuales/estroma gonadal (gonadoblastoma)

Cuando la disposición de las células germinativas es en un patrón anidado y el resto del tumor está formado por cordones sexuales/estroma gonadal se utiliza el término gonadoblastoma. Es el más frecuente en caso de disgenesia gonadal con genitales ambiguos. Hay tumores bilaterales en el 40 % de los casos. El pronóstico guarda relación con el crecimiento invasor del componente germinativo (34).

En el caso de una disposición difusa de los diferentes componentes, hay dudas acerca de la naturaleza neoplásica de las células germinativas y algunos autores consideran que están atrapadas en lugar de ser neoplásicas (35).

10.10 Tumores testiculares diversos

10.10.1 Tumores de tipos epiteliales ováricos

Estos tumores se parecen a los tumores epiteliales del ovario. Puede observarse un aspecto quístico con material mucinoso ocasional. Al microscopio, el aspecto es idéntico al de sus contrapartidas ováricas y su evolución es similar a la de los diferentes subtipos ováricos epiteliales. Algunos tipos de Brenner pueden ser malignos (7).

10.10.2 Tumores de los conductos colectores y la red de Haller

Estos tumores son muy raros. Se han descrito tumores benignos (adenomas) y malignos (adenocarcinomas); los malignos muestran crecimiento local con una mortalidad del 56 % (18).

10.10.3 Tumores (benignos y malignos) del estroma inespecífico

Son excepcionales y tienen unos criterios, pronóstico y tratamiento similares a los de los sarcomas de tejidos blandos.

11 BIBLIOGRAFÍA

11.1 Tumores de células germinativas

11.2 Tumores de células no germinativas

12. ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

Esta lista no incluye todas las abreviaturas más frecuentes.

AFP	alfafetoproteína
AUC	área bajo la curva
CGA	campo a gran aumento
CgA	cromogranina A
EAP	estadio anatomopatológico
EAU	Asociación Europea de Urología (<i>European Association of Urology</i>)
EC	estadio clínico
EORTC	Organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer (<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>)
EP	etopósido, cisplatino
FAP	fosfatasa alcalina placentaria
FDG-PET	tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa
FSH	folitropina
GCC	grado de comprobación científica
G-CSF	factor estimulador de las colonias de granulocitos
GI	gastrointestinal
GR	grado de recomendación
hCG	gonadotropina coriónica humana
IC	intervalo de confianza

IGCCCCG	<i>International Germ Cell Cancer Collaborative Group</i>
LDH	lactato deshidrogenasa
LH	lutropina
LRP	linfadenectomía retroperitoneal
LSN	límite superior de la normalidad
MBDC	medicina basada en datos científicos
MRC	<i>Medical Research Council</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
PA	paraaórtico
PEB	cisplatino, etopósido, bleomicina
PEI	cisplatino, etopósido, ifosfamida
PET	tomografía por emisión de positrones
PVB	cisplatino, vinblastina, bleomicina
RM	resonancia magnética
SSP	supervivencia sin progresión
SWENOTECA	<i>Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project</i>
TC	tomografía computarizada
TCGNS	tumor de células germinativas no seminomatoso
Tin	definición anatomopatológica de <i>carcinoma in situ</i> : carcinoma intratubular de células germinativas indiferenciado
TIP	paclitaxel, ifosfamida, cisplatino
TNM	Tumor, Ganglios (<i>Nodes</i>), Metástasis
UICC	Unión internacional contra el cáncer
VeIP	vinblastina, ifosfamida, cisplatino
VIP (VP-16)	etopósido, ifosfamida, cisplatino

Conflictos de intereses

Todos los miembros del grupo responsable de la redacción de la guía clínica sobre el cáncer de testículo han declarado todas las relaciones que tienen y que podrían percibirse como posible fuente de conflictos de intereses. Esta información está archivada en la base de datos de la oficina central de la Asociación Europea de Urología. Este documento de guía clínica se elaboró con el apoyo económico de la Asociación Europea de Urología. No participaron fuentes externas de financiación y apoyo. La EAU es una organización sin ánimo de lucro y la financiación se limita a asistencia administrativa y gastos de desplazamiento y reunión. No se han facilitado honorarios ni otros tipos de reembolso.