

# Guía de Práctica Clínica

## Manejo Multidisciplinario de Tumor de células germinales testicular (TCGT)

La presente guía de práctica clínica es para uso exclusivo en todas las sedes asistenciales de la Red AUNA y su aplicación seguirá el respectivo programa oncológico (Oncoplus, Onco clásico pro y Onco clásico) contratado por el paciente.

### Copyright

Se autoriza la reproducción total o parcial, la transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro o cualquier otro; en publicaciones científicas y médicas siempre que se citen expresamente los autores y a ONCOSALUD como institución con su logotipo adecuadamente.

**Referenciar como:** AUNA. Guía de Práctica Clínica sobre Manejo Multidisciplinario de Tumor de células germinales primario testicular. Lima, Perú: AUNA, 2019.

Acta de aprobación	Revisión	Fecha de entrega
GA.DC.G.13	00	30.04.19
GA.DC.G.13	01	30.05.19
GA.DC.G.13	02	16.08.19

<b>COMITÉ DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA - AUNA</b>		
<b>NOMBRE COMPLETO</b>	<b>DISCIPLINA/ESPECIALIDAD</b>	<b>FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ</b>
Dr. Jesús Canales V	Anestesiología	Director Médico de la Clínica Delgado
Dra. Viviana Pérez V.	Auditoría Médica	Director Médico de Red de Clínicas
Dr. Frank Young T.	Cirugía Oncológica	Director Médico.
Dra. Paola Montenegro B.	Oncología Médica	Subdirector Médico.
Dr. Alfredo Aguilar C.	Oncología Médica	Director Científico y Académico Presidente del Comité de GPC.
Dr. Luis Mas L.	Oncología Médica	Miembro del Comité.
Dr. Víctor Rojas G.	Cirugía Oncológica	Miembro del Comité.
Dr. Néstor Juárez H.	Cirugía Oncológica	Miembro del Comité.
Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Radioncología	Miembro del Comité.

<b>GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DE TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES TESTICULAR</b>		
<b>NOMBRE COMPLETO</b>	<b>DISCIPLINA/ESPECIALIDAD</b>	<b>FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ</b>
Dra. Silvia Neciosup D.	Oncología Médica	Colaborador experto
Dr. Henry Gómez M.	Oncología Médica	Colaborador experto
Dr. Fernando Salas S.	Oncología Médica	Colaborador experto
Dra. Zaida Morante C.	Oncología Médica	Colaborador experto
Dra. Shirley Quintana T.	Hemato-oncología Médica	Colaborador experto
Dra. Lourdes López Ch.	Hemato-oncología Médica	Colaborador experto
Dr. Carlos Morante D.	Cirugía Oncológica	Colaborador experto
Dr. Ivan Aguilar M.	Cirugía Oncológica	Colaborador experto
Dr. Fernando Quiroa	Cirugía Oncológica	Colaborador experto
Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Radioncología	Colaborador experto
Dr. Gustavo Luyo P.	Radioncología	Colaborador experto
Dra. Katherine Gutarra Ch.	Neumología Oncológica	Colaborador experto
Dr. Manuel Villarán L.	Epidemiología	Colaborador experto
MSc. Claudio Flores F.	Estadística	Consultor estadístico
Dra. Karina Aliaga LI.	Oncología Médica y Consultoría metodológica	Jefe de la Unidad de Guías de Práctica Clínica
Dra. Mariana Serrano C.	Oncología Médica y Consultoría metodológica	Coordinadora del Equipo GPC TCGT Búsqueda sistemática, revisión de la

		calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía.
Dr. José María Gutiérrez C.	Oncología Médica y Consultoría metodológica	Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía.
MSc. Gisely Hljar G	Metodóloga de Medicina basada en Evidencia	Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía.

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DE TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES TESTICULAR		
NOMBRE COMPLETO	ESPECIALIDAD	FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ
José Ramón Germá Lluch	Oncólogo Médico Director del Departamento Oncológico del Instituto Catalán de Oncología. Director del Departamento Oncológico del Hospital General de Cataluña.	Revisor experto

### Conflictos de interés

Para asegurar la más alta integridad y confianza pública en las actividades de los colaboradores expertos y el equipo elaborador de la guía; cada uno declaró sus conflictos de interés según el Formulario para Declaración de Conflictos de Interés del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud (1), el cual contempla declarar cualquier potencial conflicto de interés personal y/o de un familiar inmediato en el área financiera, profesional u otros que pudieran afectar la objetividad e independencia de los resultados.

El Comité de Guías de Práctica Clínica, revisó los formularios de cada uno de los participantes donde ningún colaborador experto declaró un potencial conflicto de interés.

### Entidad financiadora

Este documento técnico ha sido financiado por el grupo AUNA. Los puntos de vista o intereses de la entidad financiadora no han influenciado en el contenido de la guía ni en las recomendaciones finales.

### Proceso de elaboración de la guía

El proceso de elaboración de la guía de práctica clínica fue desarrollado en consenso con el Comité de Guías de Prácticas Clínicas y el Equipo GPC, el cual se encuentra en el documento de gestión: Plan para la elaboración de Guías de Prácticas Clínicas adaptadas AUNA publicada en el Portal AUNA como Documentos AUNA.

Se inició con la estrategia de búsqueda sistemática de Guías de Práctica Clínica relacionadas al tópico de estudio, evaluando su calidad a través del instrumento AGREE II, realizando reuniones multidisciplinarias con los expertos aplicando la herramienta ADAPTE a las recomendaciones y valorando el GRADE para brindar la fuerza y dirección de la recomendación. Dando como resultado una versión preliminar de la guía; que fue evaluada

por un revisor externo internacional conocedor del tema, quien brindó aportes de mejora con el fin de iniciar la etapa de implementación y/o aplicación de la GPC hasta la publicación final de la misma. El proceso se detalla a continuación y se muestra de forma esquematizada ([Anexo N°1](#))

- **Estrategia de búsqueda sistemática de GPC:**

Se realiza una búsqueda por pares de las GPC en las bases de datos biomédicas y repositorios ([Anexo N°2](#))

1. Se inició la búsqueda bibliográfica en el meta-buscador Trip Database

(title:adults) testicular germ cell tumors and guideline
Se encontraron 42 publicaciones que incluyeron los términos búsqueda. Se encontraron 18 GPC sobre Tumor de Células Germinales Testicular publicado en los últimos 5 años.

2. Se inició la búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédicas de Medline vía Pubmed con los términos Medical Subject Headings (MESH):

((("seminoma"[MeSH Terms] OR "seminoma"[All Fields]) OR ("germinoma"[MeSH Terms] OR "germinoma"[All Fields])) OR nonseminoma[All Fields]) OR ("testicular neoplasms"[MeSH Terms] OR ("testicular"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "testicular neoplasms"[All Fields] OR ("testicular"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "testicular cancer"[All Fields]) AND (Guideline[ptyp] AND "2014/02/23"[PDat] : "2019/02/21"[PDat])
Se encontraron 36 163 publicaciones que incluyeron los términos búsqueda. Se encontraron 57 GPC sobre Tumor de Células Germinales Testicular publicado en los últimos 5 años.

3. Se inició la búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédicos de ProQuest Central

(title:adults) testicular germ cell tumors and guideline
Se encontraron 10 publicaciones que incluyeron los términos búsqueda. Se encontraron 02 GPC sobre Tumor de células germinales primario testicular publicado en los últimos 5 años.

4. Se inició la búsqueda bibliográfica en metabuscadores biomédicos de Ovid

(testicular germ cell tumors or testicular cancer or germinoma or seminoma or non serminoma) and (guideline)
Se encontraron 09 publicaciones que incluyeron los términos búsqueda. Se encontraron 01 GPC sobre Tumor de células germinales primario testicular publicado en los últimos 5 años.

5. Se inició la búsqueda bibliográfica en Biblioteca Virtual en Salud (BVS)

Cáncer Testicular Germinal [Words] and adultos [Words] and guía [Words]
Se encontraron 83 publicaciones que incluyeron los términos búsqueda. Se encontraron 37 GPC sobre Cáncer Testicular Germinal publicado en los últimos 5 años.

6. Se realizó la búsqueda en organismos elaboradores y recopiladores de guías con los términos de búsqueda: clinical practice guidelines and testicular germ cell tumor.

Organismos elaboradores (OE)	Organismos recopiladores (OR)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- National Institute for Clinical Excellence (NICE), <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a></li> <li>- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <a href="http://www.nccn.org">www.nccn.org</a></li> <li>- Scottish Intercollegiate Guidelines Network <a href="http://www.sign.ac.uk/assets">http://www.sign.ac.uk/assets</a></li> <li>- Cancer Care Ontario. Program in evidence based care <a href="https://www.cancercare.on.ca/">https://www.cancercare.on.ca/</a></li> <li>- ESMO Clinical Practice Guideline <a href="http://www.esmo.org/Guidelines">http://www.esmo.org/Guidelines</a></li> <li>- The Society of Surgical Oncology <a href="http://www.surgonc.org/resources/clinical-guidelines">http://www.surgonc.org/resources/clinical-guidelines</a></li> <li>- American Society of Clinical Oncology (ASCO) <a href="https://www.asco.org/">https://www.asco.org/</a></li> <li>- European Society of Surgical Oncology <a href="http://www.esso-surgeononline.org">www.esso-surgeononline.org</a></li> <li>- London Cancer Alliance (LCA) <a href="http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/information-for-healthcare-professionals/forms-and-guidelines/lca-forms,-protocols-and-guidance/lca-haemato-oncology-clinical-guidelines/">http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/information-for-healthcare-professionals/forms-and-guidelines/lca-forms,-protocols-and-guidance/lca-haemato-oncology-clinical-guidelines/</a></li> <li>- Alberta Health Services <a href="https://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx">https://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx</a></li> <li>- American College of Physicians <a href="https://www.acponline.org/clinicalinformation/guidelines">https://www.acponline.org/clinicalinformation/guidelines</a></li> <li>- Agency for Healthcare Research and Quality <a href="https://www.ahrq.gov/professionals/clinicians/providers/guidelines-recommendations/index.html">https://www.ahrq.gov/professionals/clinicians/providers/guidelines-recommendations/index.html</a></li> <li>- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), <a href="http://cenetec-difusion.com/gpc-sns/">http://cenetec-difusion.com/gpc-sns/</a> <a href="http://www.cenetec.salud.gob.mx/">http://www.cenetec.salud.gob.mx/</a></li> <li>- Consejo Nacional Australiano de Salud e Investigación Médica: Guías para la Práctica Clínica <a href="https://www.clinicalguidelines.gov.au/">https://www.clinicalguidelines.gov.au/</a></li> <li>- Haute Autorité de Santé (HAS) <a href="http://www.hassante.fr/portail/jcms/fc_1249605/fr/outils-guidesmethodes">http://www.hassante.fr/portail/jcms/fc_1249605/fr/outils-guidesmethodes</a></li> <li>- Health Services/Technology Assessment Texts (HSTAT) <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK16710/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK16710/</a></li> <li>- Ministerio de Salud de Colombia <a href="http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/busc">http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/busc</a></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Agency for Healthcare Research and Quality/National Guidelines Clearinghouse <a href="https://www.ahrq.gov/gam/index.html">https://www.ahrq.gov/gam/index.html</a> <a href="https://www.guideline.gov/">https://www.guideline.gov/</a></li> <li>- Base internacional de guías GRADE (OMS/OPS) <a href="http://sites.bvsalud.org/bigb/biblio/resource/?id=biblioref.referencesource.968338">http://sites.bvsalud.org/bigb/biblio/resource/?id=biblioref.referencesource.968338</a></li> <li>- Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud <a href="http://portal.guiasalud.es/web/guest/home;jsessionid=48dc89012f8d952bb2f319c8746a">http://portal.guiasalud.es/web/guest/home;jsessionid=48dc89012f8d952bb2f319c8746a</a></li> <li>- CMA Infobase: Clinical Practice Guidelines <a href="https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practiceguidelines.aspx">https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practiceguidelines.aspx</a></li> <li>- Canadian Medical Association <a href="https://www.cma.ca/our-purpose">https://www.cma.ca/our-purpose</a></li> <li>- Catálogo de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud <a href="http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica">http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica</a></li> <li>- Fisterra <a href="http://www.fisterra.com/guias-clinicas/">http://www.fisterra.com/guias-clinicas/</a></li> <li>- Guidelines International Network (GIN) <a href="http://www.g-i-n.net/">http://www.g-i-n.net/</a></li> <li>- The Cochrane Collaboration <a href="http://www.cochrane.org">www.cochrane.org</a></li> </ul>

<p><a href="#">ador_gpc.aspx</a></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Organización Acceso New Zealand Guidelines Group <a href="https://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26">https://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26</a></li> <li>- Organización Panamericana de la Salud <a href="http://www.paho.org/">http://www.paho.org/</a></li> <li>- Scottish Intercollegiate Guidelines Network <a href="http://www.sign.ac.uk/">http://www.sign.ac.uk/</a></li> <li>- WHOLIS - Sistema de Información de la Biblioteca de la OMS <a href="http://liscuba.sld.cu/index.php?P=FullRecord&amp;ID=1652">http://liscuba.sld.cu/index.php?P=FullRecord&amp;ID=1652</a></li> <li>- WHO <a href="http://www.who.int/publications/guidelines/en/">http://www.who.int/publications/guidelines/en/</a></li> <li>- IETSI – EsSalud <a href="http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clin.htm">http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clin.htm</a></li> </ul>	
---	--

- **Criterios de preselección de las GPC**

Se consideraron como guías preseleccionadas aquellas que cumplieron los siguientes criterios ([Anexo N°3](#)):

1. Año de publicación no menor o igual a 5 años.
2. Coincidencia con el tópico de estudio.
3. Población objetivo similar.
4. Información sobre la conformación del grupo de autores.
5. Descripción del proceso de desarrollo de la GPC.
6. Búsqueda de información en múltiples bases de datos.
7. Replicabilidad de la búsqueda de la evidencia primaria.
8. Recomendaciones basadas en la evidencia encontrada.

- **Evaluación de la calidad metodológica de las GPC: Advancing the science of practice guidelines (AGREE II)**

La calidad metodológica de las GPC fue evaluada utilizando el instrumento AGREE II (The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) (2), este proceso de evaluación fue realizado por dos miembros del Equipo GPC. Se consideró a una GPC adecuada para iniciar el proceso de adaptación, cuando obtenía una calificación global  $\geq 60\%$  y un puntaje  $\geq 60\%$  en al menos uno de los siguientes dominios del AGREE II: alcance y objetivos (dominio 1), rigor metodológico (dominio 3) o aplicabilidad (dominio 5).

Finalmente, 05 GPC de Tumor de células germinales primario testicular alcanzaron una calificación satisfactoria ([Tabla N°1](#)), de las cuales se tomaron recomendaciones de manejo y manteniendo el nivel de evidencia utilizado en cada guía.

La evaluación AGREE II se realizó mediante la plataforma My AGREE plus (<https://www.agreetrust.org>)

**Tabla N° 1: Calificación AGREE II de las GPC**

N°	Guía de práctica clínica	Calidad Global (%)	Recomendaría para su uso?
1.	Guidelines on Testicular Cancer. <b>EAU</b> 2018.	78	Si, con modificaciones
2.	Testicular Cancer. Version 1.2019 <b>NCCN</b> .(October 22,2018)	75	Si, con modificaciones
3.	Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. <b>ESMO</b> . 2018	67	Si, con modificaciones
4	Testicular germ cell tumours. Date: <b>Alberta Health Service - Canadá</b> . Effective March 2016	67	Si, con modificaciones
5.	Guía de Práctica Clínica Cáncer de Testículos en Personas de 15 años y más. <b>AUGE - Chile</b> 2017	67	Si, con modificaciones

El flujograma de selección de GPC Manejo Multidisciplinario de Tumor de células germinales primario testicular Oncosalud se describe en el [Anexo N°4](#).

#### - Criterios de inclusión y exclusión de la evidencia

El Equipo GPC consideró como criterios de inclusión para la selección de la evidencia los ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos controlados bien diseñados no aleatorizados, estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, series prospectivas comparativas de gran muestra y revisiones sistemáticas.

Los criterios de exclusión fueron múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención, opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas y estudios escritos en idiomas distintos del español e inglés.

#### - Jerarquización de la evidencia

El Equipo GPC consideró la jerarquización de la evidencia, descritos en cada una de las guías de práctica clínica seleccionadas, según el nivel de evidencia y grado de recomendación planteada en cada GPC a adaptar, los cuales se describen a continuación:

1. La National Comprehensive Cancer Network (NCCN), (3), utiliza 3 categorías según sea el nivel de evidencia y el consenso de cada uno de sus miembros ([Tabla N° 2](#)). Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: (**Categoría 1, NCCN**), según corresponda.

**Tabla N° 2: Sistema de clasificación de evidencia según NCCN**

Categoría de Recomendación	Interpretación
1	Alto nivel de evidencia y con consenso uniforme que la intervención es adecuada.
2A	Menor nivel de evidencia pero con consenso uniforme que la intervención

	es adecuada.
2B	Nivel inferior de evidencia sin un consenso uniforme, pero sin grandes desacuerdos.
3	Cualquier nivel de evidencia y con grandes desacuerdos.

2. La European Society Medical Oncology (ESMO) (4,5,6), realizó un consenso de expertos a cargo de un panel multidisciplinario. Luego del consenso, se recogieron las preguntas clínicas relevantes y cada grupo era responsable de compilar la evidencia relevante para el desarrollo de la recomendación. No se realizó una búsqueda sistemática de la literatura. El nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación se definió según el Sistema de clasificación del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas (Tabla N° 3). Finalmente se realizó un voto para determinar el nivel de consenso entre los panelistas para cada una de las recomendaciones. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: (**Nivel de evidencia II, ESMO**), según corresponda.

**Tabla N° 3: Sistema de clasificación de evidencia según ESMO.**

Niveles de evidencia	
I	Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorizado grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad.
II	Estudios pequeños randomizados o grandes estudios randomizados con sospecha de sesgo (nivel de calidad metodológica baja) o metanálisis de esos estudios o de estudios con heterogeneidad demostrada.
III	Estudios prospectivos tipo cohorte.
IV	Estudios retrospectivos tipo cohorte o estudios caso-control.
V	Estudios sin grupo control, reporte de casos y opinión de expertos.
Grados de recomendación	
A	Fuerte evidencia para eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable.
B	Evidencia sólida o moderada de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
C	Evidencia insuficiente para eficacia o el beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costos, etc.), es opcional.
D	Evidencia moderada contra la eficacia o para resultados adversos, generalmente no se recomienda.
E	Pruebas sólidas contra la eficacia o por resultados adversos, nunca recomendadas.
Adaptado del Sistema de clasificación del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas.	

3. La guía de Alberta Health Service 2018 (7), realizó una búsqueda sistemática de la literatura en Pubmed vía Medline, EMBASE con la estrategia de búsqueda: artículos de revistas indexadas de la primera semana de octubre de 1950 al 2015. Para Cochrane Database of Systematic Reviews desde el tercer trimestre del 2015. Así mismo se realizó una actualización de las guías de práctica clínica existentes como en el National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Cancer Care Ontario (CCO), British Columbia Cancer Agency (BCA), European Society for Medical Oncology (ESMO) y el British Committee for Standards in Haematology. CCO no utiliza un esquema formal para describir la fuerza de las recomendaciones; sin embargo, describe, en un lenguaje convencional y explícito, el tipo y calidad de la evidencia tomando en consideración la descripción de todos los beneficios y posibles riesgos así como la discusión sobre el rol de la experiencia clínica. La jerarquía y la fuerza de la recomendación de las GPC de NCCN, ESMO, se menciona anteriormente. En las GPC de BCA y BCSH cada recomendación y su clasificación basada en la evidencia (GRADE) deben ser discutidas por todo el grupo de elaborador y se debe acordar un consenso. El grupo elaborador debe evaluar la calidad de la evidencia para cada recomendación y en base a esto debe calificar la recomendación como “fuerte” o “débil”. Si hay desacuerdo sobre el nivel de recomendación, todos los miembros del equipo elaborador deben votar sobre la recomendación. Esto debe reflejarse en la guía a discreción del líder del Grupo de trabajo.

En la presente guía se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(Recomendación, AHS)**.

4. La European Association of Urology (EAU), 2018 elabora su guía identificando, recopilando y evaluando nueva evidencia relevante. La búsqueda se limitó a estudios que representan un alto nivel de evidencia (revisiones sistemáticas con metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) estudios prospectivos, estudios comparativos no aleatorios y estudios publicados en el idioma inglés. La búsqueda se restringió a los artículos publicados entre el 28 de septiembre de 2016 y el 8 de noviembre de 2017. Las bases de datos incluidas en la búsqueda incluyeron Pubmed, Ovid, EMBASE y el Registro Central de Ensayos Controlados Cochrane y la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas. Después de la duplicación, se identificaron, recuperaron y seleccionaron un total de 1 230 registros únicos para determinar su relevancia. Treinta nuevos artículos se han incluido en la versión del 2018. Para los tumores del estroma testicular se añadió evidencia adicional mediante una búsqueda sistemática entre el 1 de enero de 2009 y el 13 de octubre de 2014, sin restricciones. Para la edición del 2018 la oficina de EAU utilizó la metodología GRADE modificada en todas las 20 guías.

**Tabla N° 4: Elementos considerados en la calificación de la fuerza de la recomendación de las guías de EAU.**

Elementos considerados en la calificación de la fuerza de la recomendación - Guía EAU	
1	La calidad general de la evidencia que existe para la recomendación Las referencias utilizadas en el documento se clasifican de acuerdo con un sistema de clasificación modificado del Centro de Oxford para los Niveles de Evidencia de Medicina Basada en la Evidencia.
2	La magnitud del efecto (efectos individuales o combinados)
3	La certeza de los resultados (precisión, consistencia, heterogeneidad y otros factores estadísticos o relacionados con el estudio.
4	El equilibrio entre resultados deseables e indeseables

5	El impacto de los valores y preferencias del paciente en la intervención.
6	La certeza de esos valores y preferencias del paciente. Estos elementos clave son la base que utilizan los paneles para definir la calificación de resistencia de cada recomendación.
European Association of Urology (EAU), version 2018	

Estos elementos mencionados anteriormente son clave para el panel de expertos ya que permiten definir la calificación de la fuerza de cada recomendación. Al final la fuerza de cada recomendación está representada por las palabras "fuerte" o "débil" y la fuerza de cada recomendación está determinada por el equilibrio entre las consecuencias deseables e indeseables de las estrategias de manejo alternativas, la calidad de la evidencia (incluida la certeza de las estimaciones), la naturaleza y variabilidad de los valores y preferencias del paciente (Tabla N°4). Las formas de clasificación de la fuerza de la recomendación están disponibles en línea, y se puede encontrar información adicional en la sección de metodología general en el sitio web de EAU; <http://www.uroweb.org/guideline/>.

Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(Recomendación, EAU)**, según corresponda.

5. El Acceso Universal a Garantías Explícitas (AUGE) del Ministerio de Salud (MINSAL) - Chile 2017 elaboran sus guías con un equipo conformado por: un coordinador temático de la guía; asesores metodológicos; responsables de la búsqueda y síntesis de evidencia; y un panel de expertos compuesto por clínicos, referentes del MINSAL y del Fondo Nacional de Salud (FONASA) y, en los casos que fue posible, pacientes. Inicialmente el panel de expertos evaluó la vigencia de las recomendaciones de la Guía anterior "Cáncer de Testículos en Personas de 15 años y más". Posteriormente se realizó la Definición y Priorización de las Preguntas para la actualización. El Panel de expertos, junto al coordinador temático y asesores metodológicos plantearon todas las potenciales preguntas, definiendo claramente la población, intervención y comparación. A través de una encuesta enviada a cada integrante del panel de expertos se evaluaron las potenciales preguntas, priorizando aquellas con mayor puntaje promedio. Las recomendaciones de esta Guía fueron elaboradas de acuerdo al sistema "Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation" (GRADE) (8). Luego de seleccionadas las preguntas a responder, se realizó la búsqueda y la síntesis de evidencia, para finalmente generar las recomendaciones a través del juicio del panel de expertos. La Formulación de las recomendaciones la realizó el panel de expertos, quienes consideraron su experiencia clínica o personal y la evidencia respecto a los desenlaces de interés (por ejemplo: mortalidad, días de hospitalización, calidad de vida, etc.), los valores y preferencias de los pacientes, viabilidad de implementación, uso de recursos y costos. Para asegurar la Vigencia de las Recomendaciones de esta Guía, se generó un sistema de notificación a través de una plataforma que identifica periódicamente estudios (revisiones sistemáticas y estudios primarios) que dan respuesta a las preguntas formuladas. Así, cada vez que se publique nueva evidencia pertinente a las recomendaciones de esta guía, se incorporará a la síntesis de evidencia, pudiendo o no modificar la recomendación. La priorización se realizó a través de un cuestionario enviado por correo electrónico (survey monkey), en la que cada participante respondió las siguientes preguntas, asignando un puntaje entre 1 y 7, siendo 1 totalmente en desacuerdo y 7 totalmente de acuerdo (Tabla N°5).

Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(Recomendación, AUGE)**, según corresponda.

**Tabla N° 5: Preguntas de la encuesta realizadas al panel de experto para la Priorización de las preguntas que respondera la guía.**

Preguntas de la encuesta	Puntuación: 1 - 7
¿Es una pregunta que el equipo clínico se hace con frecuencia en la práctica clínica?	
¿Existe nueva evidencia con respecto a la pregunta clínica?	
¿Existe variabilidad clínica significativa en la práctica relacionada con la pregunta clínica?	
¿La intervención genera impacto importante en el uso de recursos?	
¿Es una pregunta clínica nueva que no ha sido abordada en la guía anterior?	
Considerando lo anterior, ¿Qué importancia le asigna a esta pregunta clínica en una escala de 1 a 7?	
Fuente: AUGE- MINSAL - Chile 2017 <a href="https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/03/05.1_Informe-de-Priorizaci%C3%B3n-de-preguntas-Gu%C3%ADa-n16_2017.pdf">https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/03/05.1_Informe-de-Priorizaci%C3%B3n-de-preguntas-Gu%C3%ADa-n16_2017.pdf</a>	

**- Evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones: Aplicación del ADAPTE**

La evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones a través del ADAPTE fue realizada por cada uno de los colaboradores expertos según sea el tópico de su competencia, utilizando el ADAPTE modificado (Tabla N°6) (1), que califica en base a 4 ítems:

**Tabla N° 6: Ítems a evaluar en el ADAPTE.**

Ítems de Evaluación de la Guía: Tumor de células germinales testicular	Tipo de Calificación			
	Si	Dudoso	No	No Aplica
1. Existe un beneficio de la recomendación, para lograr el objetivo esperado.				
2. La recomendación es compatible con los valores y preferencias de los pacientes.				
3. Los recursos para implementar la recomendación están disponibles en el contexto de uso.				

4. Existen limitaciones, leyes, políticas o algunas fuentes dentro del sistema sanitario (cobertura) donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación.				
Comentarios: Explicar el porque marca dudoso o no.				

Se hizo entrega de las recomendaciones bajo el formato electrónico de Google Form a cada uno de los colaboradores expertos según sus áreas de competencia: tratamiento. Luego de una semana cada uno hizo entrega de sus resultados, cuando hubo discrepancias con los resultados al marcar no o dudoso en los ítems del 1 al 3 o sí en el ítem 4; se realizó una discusión al respecto y se acordó mantener la recomendación, modificarla ubicándola en contexto, redactarla de forma clara o acotar excepciones y por último la opción de eliminar la recomendación.

#### - Recomendaciones observadas luego del ADAPTE

Un total de 10 recomendaciones fueron observadas en alguno de sus 4 ítems, al aplicar la herramienta ADAPTE.

El grupo elaborador delibero por consenso, luego de una revisión de la literatura científica actualizada decidiendo modificar, eliminar o mantener las recomendaciones; el sustento se señala en el Anexo N° 5.

#### Graduación de las recomendaciones: Sistema GRADE

El sistema GRADE (1) brinda 4 criterios para graduar las recomendaciones basado en la calidad de la evidencia, balance entre beneficios y riesgos, valores y preferencias, así como costes y uso de recursos (Tabla N°7).

La recomendación es **fuerte** cuando las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables, entonces **se recomienda** hacerlo. La recomendación es **débil** cuando las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables, entonces **se sugiere** hacerlo o es **una opción** más a considerar. Además, se debe agregar la dirección de la recomendación, sea a favor o en contra de la intervención.

Por otro lado, un **punto de buena práctica** se considera cuando está basado en la experiencia clínica de los expertos debido a la falta de evidencia.

**Tabla N°7: Fuerza y dirección de las recomendaciones según GRADE.**

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. <b>Se recomienda</b> hacerlo.
Débil a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. <b>Se sugiere</b> hacerlo.
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las

	consecuencias deseables. <b>Se recomienda</b> no hacerlo.
Débil en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. <b>Se sugiere</b> no hacerlo
Punto de buena práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del GEG.

Por otro lado, el valor agregado de la presente guía radica en la implementación de los lineamientos del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud (1), mediante la aplicación de la herramienta ADAPTE a cada una de las recomendaciones y la formulación final de las mismas basado en la metodología GRADE.

- **Herramientas para la implementación y/o aplicación de la GPC**

El proceso de implementación consta de dos etapas:

1. La exposición pública a los grupos de interés, definido como el personal asociado a los servicios de salud y/o pacientes con interés en el tema; consiste en la exposición de la versión preliminar de la GPC de a través de un mailing donde tendrán acceso a la guía y podrán realizar un feedback opinando acerca de su utilidad y claridad a través de una encuesta simple ([Anexo N°6](#)). Esto permitirá que los grupos de interés se involucren en la mejora continua de la GPC y de esta forma asegurar su implementación.
2. La publicación final, se realizó luego de considerar la opinión de los grupos de interés, así como los aportes y/o alcances de los revisores externos. Las herramientas utilizadas para la difusión son la publicación de las guías en el portal AUNA, página web [www.oncosalud.pe](http://www.oncosalud.pe) capacitaciones mensuales a los grupos de interés sobre el manejo multidisciplinario basado en guías de práctica clínica con su respectiva acreditación, y difusión a través de banners y spot publicitarios.

La aplicación de las GPC será evaluada a través de indicadores. Luego de una reunión conjunta con el área de auditoría médica de AUNA y el Grupo Elaborador de Guías (GEG), se consideraron 2 indicadores básicos para medir la adherencia de las recomendaciones vertidas en la GPC ([Anexo N°7](#)).

- **Factores facilitadores y barreras organizativas potenciales**

Oncosalud con el respaldo del Grupo AUNA, es líder en la atención integral oncológica del Perú y con el fin de continuar logrando los más altos estándares de calidad en salud, facilita el desarrollo y la aplicación de las Guías de Práctica Clínica en cada una de sus sedes.

Dentro de los factores facilitadores para la aplicación de las recomendaciones se consideran el haber sido elaboradas por expertos reconocidos a nivel nacional e internacional, contar con revisión por pares, describir un proceso de actualización continua y ser una herramienta de evaluación de auditoría médica así como de aprobación de medicamentos de alta complejidad.

Una barrera organizativa potencial para generalizar su aplicación es el plan de cobertura diferenciado que opta cada paciente al solicitar su afiliación. Sin embargo, la elaboración

de la misma servirá como estrategia para empoderar al paciente sobre las mejores opciones de manejo disponibles y así poder tomar una decisión informada al momento de optar por un tipo de cobertura.

- **Criterios de monitorización y auditoría**

La auditoría a los profesionales de salud vinculados con la atención de pacientes con tumor de células germinales testicular se realizará con una periodicidad anual a cargo del área de Auditoría Médica de AUNA.

- **Proceso de actualización**

Para mantener la vigencia y la calidad de las recomendaciones, se estableció un comité de actualización permanente conformado por un miembro del equipo GPC y un colaborador experto líder en cada área ([Anexo N°8](#)); responsables de la actualización de la evidencia.

El Comité de GPC acordó en reunión que la actualización de la GPC será en un periodo de 6 a 12 meses y en un intervalo menor si durante la monitorización se identifica una nueva evidencia que cambie el estándar en la práctica clínica.

El proceso inicia con la monitorización de nueva evidencia a cargo de los grupos de interés (médicos staffs, participantes del tumor board, médicos en formación académica, entre otros), colaboradores expertos y el equipo GPC; el cual consiste en identificar información que sugiera la necesidad de actualizar la GPC antes del plazo máximo estimado. Además, el equipo GPC realizará una búsqueda sistemática focalizada y revisará el [Anexo N°5](#): Lista de recomendaciones observadas luego de aplicar el ADAPTE, para reconocer aquellas recomendaciones que puedan ser consideradas al tiempo actual.

Como resultado tendremos un número de recomendaciones nuevas a considerar o recomendaciones ya consideradas que han cambiado su evidencia, desenlace de interés, disponibilidad y valores del medio que las hacen susceptibles de actualización. Estas recomendaciones serán discutidas en el Comité de Actualización de Guías quien evaluará si la recomendación cumple los criterios de validez para realizar una actualización basado en cuatro puntos(9):

1. Las intervenciones (ya sean diagnósticas o de tratamiento) han sido sustituidas o reemplazadas por otras intervenciones?
2. ¿Ha cambiado la nueva evidencia la relación riesgo/beneficio?
3. Si los resultados no considerados en el momento de la guía original se vuelven importantes o los resultados considerados importantes ahora pierden importancia.
4. Hay evidencia de que el rendimiento actual es óptimo y la directriz ya no es necesaria.

Las recomendaciones serán aceptadas siempre y cuando la droga se encuentre en el Petitorio Institucional, tenga registro sanitario por DIGEMID, esté recomendada por una guía de novo internacional así como contar con la aprobación de organismos internacionales como The Food and Drug Administration (FDA) y/o European Medicines Agency (EMA); caso contrario será rechazada. Además como parte del proceso de mejora continua, el listado de las recomendaciones rechazadas se enviarán al Comité de Innovación Tecnológica y al Comité de Calidad para continuar con el proceso regulatorio de la droga de forma paralela.

Finalmente las recomendaciones aceptadas serán expuestas a los colaboradores expertos con el fin de aplicar el ADAPTE y GRADE para graduar la fuerza de la recomendación y sea considerado dentro de las recomendaciones claves de la guía.

- **Puntos de vista y preferencias de la población diana**

A través de una encuesta, los pacientes nos brindaron su punto de vista para la realización de una GPC; este instrumento evalúa la perspectiva del paciente respecto al contenido con el que debe contar una guía para el manejo de la neoplasia maligna que padece. Las preguntas evaluadas fueron las siguientes ([Tabla N°8](#)):

**Tabla N° 8: Encuesta a pacientes para el uso de GPC en la atención médica.**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ¿Está de acuerdo con el uso de GPC para mejorar su atención?             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Si</li> <li>b. No</li> <li>c. No sé</li> </ol> </li> <li>2. ¿Cuales de las siguientes alternativas es la más importante para mejorar su atención?             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Sustento científico para el tratamiento.</li> <li>b. Que tenga las mejores opciones de tratamiento</li> <li>c. Los efectos adversos de los tratamientos</li> <li>d. Que participen todos los especialistas involucrados en el manejo.</li> </ol> </li> <li>3. ¿Qué otros temas cree Ud. que debemos considerar en la GPC?</li> </ol>
---

Los resultados de la encuesta son descritos en el [Anexo N° 9](#).

- **Revisión externa**

Con el propósito de mejorar la calidad, evaluar la aplicabilidad y viabilidad de las recomendaciones, la GPC fue evaluada por el Dr. José Ramón Germá Lluch Oncólogo Médico, Director del Departamento Oncológico del Instituto Catalán de Oncología y del Departamento Oncológico del Hospital General de Cataluña, España, a través del instrumento para la revisión externa del experto, basado en un formulario abierto de preguntas y dentro de su crítica general indicó que la guía de AUNA debería centrarse más en las recomendaciones que en las sugerencias de manejo. El análisis detallado de la revisión externa del experto se encuentra en el [Anexo N°10](#), sus sugerencias fueron evaluadas por el grupo de colaboradores expertos de la GPC y tomadas en cuenta para el mejoramiento de la calidad de la misma, estas son mostradas en el [Anexo N° 11](#).

**Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia**  
**Guía de Práctica Clínica: Manejo Multidisciplinario de Tumor de células germinales testicular (TCGT)**

N°	Recomendaciones Clave	Fuerza y Dirección de la Recomendación
<b>A. Tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro orquiectomizado</b>		
<b>i. Tratamiento primario del Tumor de células germinales testicular tipo semino puro orquiectomizado</b>		
1.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC IA - IB (pT1 -T3) sin factores de riesgo, <b>se recomienda</b> vigilancia activa. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO) (Recomendación, AUGE)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
2.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC IA - IB con factores de riesgo, <b>se recomienda</b> Carboplatino 7AUC por 1 o 2 cursos como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EAU) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Recomendación, AHS) (Recomendación, AUGE)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
3.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC IIA - IIB, <b>se sugiere</b> radioterapia a campo para-aórtico e iliaco ipsilateral como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia IV, ESMO) (Recomendación, AHS)</b>	<b>Débil a favor</b>
4.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC IIA - IIB, <b>se recomienda</b> BEP por 3 cursos o EP por 4 cursos como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia IV, ESMO) (Recomendación, AHS) (Recomendación, AUGE)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
5.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC IIC - III de bajo riesgo, <b>se recomienda</b> BEP por 3 cursos o EP por 4 cursos como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Nivel de evidencia II, ESMO) (Recomendación, AHS)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
6.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC IIC - III de riesgo intermedio, <b>se recomienda</b> BEP por 4 cursos como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO) (Recomendación, AHS)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
7.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC IIC - III de riesgo intermedio en quienes está contraindicado el uso de bleomicina, <b>se sugiere</b> VIP por 4 cursos como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO) (Nivel de evidencia II, ESMO)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>ii. Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro orquiectomizado posterior a quimioterapia</b>		
8.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC II - III sin enfermedad residual o con una masa residual ≤ de 3 cm, AFP y b-HCG normales posterior a quimioterapia, <b>se recomienda</b> vigilancia activa. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
9.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC II - III con una masa residual > de 3 cm, AFP y b-HCG normales posterior a quimioterapia y/o PET - CT negativo, <b>se sugiere</b> vigilancia activa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
10.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC II - III con una masa residual > de 3 cm, AFP y b-HCG normales posterior a quimioterapia y PET- CT positivo, <b>se recomienda</b> resección de la masa residual o biopsia de la tumoración como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, AHS)</b>	<b>Fuerte a favor</b>

11.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC II - III con PET - CT positivo posterior a quimioterapia y resección completa de masa residual con enfermedad viable, <b>se recomienda</b> quimioterapia adyuvante por 2 cursos como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
12.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC II - III con PET - CT positivo posterior a quimioterapia y resección de masa residual con enfermedad no viable, <b>se recomienda</b> vigilancia activa. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>B. Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado</b>		
<b>i. Tratamiento primario del Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado</b>		
13.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC I sin factores de riesgo, <b>se recomienda</b> vigilancia activa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
14.	En pacientes con tumor de células germinales testicular teratoma puro EC I con factores de riesgo, <b>se sugiere</b> disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia III, ESMO)</b>	<b>Débil a favor</b>
15.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC I - IIB con o sin factores de riesgo, <b>se recomienda</b> disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
16.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC I con o sin factores de riesgo, <b>se recomienda</b> BEP por 1 o 2 cursos como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA) (Nivel de evidencia III, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
17.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIA - IIB con marcadores tumorales negativos, <b>se recomienda</b> BEP por 3 cursos o EP por 4 cursos como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
18.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IS - IIS1 - IIS1 - IIC - IIIA de bajo riesgo, <b>se recomienda</b> BEP por 3 cursos o EP por 4 cursos como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, AHS)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
19.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIIB de riesgo intermedio, <b>se recomienda</b> BEP por 4 cursos como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, EUA) (Nivel de evidencia II, ESMO) (Recomendación, AHS)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
20.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIIB de riesgo intermedio en quienes está contraindicado el uso de bleomicina, <b>se sugiere</b> VIP por 4 cursos como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Nivel de evidencia II, ESMO)</b>	<b>Débil a favor</b>
21.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIIC de alto riesgo, <b>se recomienda</b> BEP por 4 cursos como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, AHS)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
22.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIIC de alto riesgo en quienes está contraindicado el uso de bleomicina, <b>se sugiere</b> VIP por 4 cursos como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, AHS)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>ii. Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado posterior a quimioterapia</b>		
23.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC II - III con respuesta completa posterior a quimioterapia y marcadores tumorales negativos <b>se recomienda</b> vigilancia activa como	<b>Fuerte a favor</b>

	una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	
24.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIA - IIB con masa residual < 1 cm posterior a quimioterapia y marcadores tumorales negativos <b>se recomienda</b> vigilancia activa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
25.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIA - IIB con masa residual $\geq$ 1 cm posterior a quimioterapia y marcadores tumorales negativos <b>se recomienda</b> disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa bilateral como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia IV, ESMO) (Recomendación, AHS)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
26.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC II - III con respuesta parcial a la quimioterapia y marcadores tumorales negativos, <b>se recomienda</b> resección de masas residuales <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
27.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo teratoma puro EC II - III con resección de masas residuales por respuesta parcial a la quimioterapia y marcadores tumorales negativos, <b>se recomienda</b> vigilancia activa. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
28.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma (No teratoma) EC II - III con resección de masas residuales viables por respuesta parcial a la quimioterapia y marcadores tumorales negativos o positivos <b>se recomienda</b> EP, TIP, VIP o VeIP por 2 cursos adicionales <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, AHS)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>iii. Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado posterior a disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa</b>		
29.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC I - IIB sometidos a disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa y pN0-1, <b>se recomienda</b> vigilancia activa. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
30.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC I - IIB sometidos a disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa y pN2, <b>se recomienda</b> BEP o EP por 2 cursos. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
31.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC I - IIB sometidos a disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa y pN3 <b>se recomienda</b> BEP por 3 cursos o EP por 4 cursos. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>C. Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario</b>		
<b>i. Segunda línea de tratamiento en Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario</b>		
32.	En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, <b>se recomienda</b> segunda línea con TIP como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA) (Recomendación, AHS)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
33.	En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, <b>se recomienda</b> segunda línea con VeIP como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA) (Recomendación, AHS)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
34.	En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, <b>se recomienda</b> segunda línea con altas dosis de quimioterapia seguido de infusión de células madre como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA) (Recomendación, AHS)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>ii. Tercera línea de tratamiento en Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario</b>		

refractario		
35.	En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, <b>se recomienda</b> tercera línea con GEMOX como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA) (Recomendación, AHS)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
36.	En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, <b>se sugiere</b> tercera línea con Gemcitabina/Paclitaxel/Oxaliplatino como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA) (Recomendación, AHS)</b>	<b>Débil a favor</b>
37.	En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, <b>se sugiere</b> tercera línea con Gemcitabina/Paclitaxel como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA) (Recomendación, AHS)</b>	<b>Débil a favor</b>
38.	En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, <b>se sugiere</b> tercera línea con Etopósido como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA) (Recomendación, AHS)</b>	<b>Débil a favor</b>
39.	En pacientes con tumor de células germinales testicular refractario, <b>se sugiere</b> tercera línea con altas dosis de quimioterapia seguido de infusión de células madre como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA) (Recomendación, AHS)</b>	<b>Débil a favor</b>
40.	En pacientes con tumor de células germinales testicular con recurrencia tardía (> 2 años), <b>se recomienda</b> tratamiento quirúrgico de rescate. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia V, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>D. Manejo del tumor de células germinales testicular con metástasis cerebral y/u ósea</b>		
41.	En pacientes con tumor de células germinales testicular metastásico cerebral, <b>se recomienda</b> quimioterapia con o sin radioterapia. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
42.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo metastásico óseo, <b>se recomienda</b> quimioterapia con o sin radioterapia. <b>(Nivel de evidencia III, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
43.	En pacientes con tumor de células germinales testicular metastásico cerebral con enfermedad residual a nivel cerebral posterior a quimioterapia y marcadores tumorales negativos, <b>se recomienda</b> manejo quirúrgico. <b>(Nivel de evidencia V, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
44.	En pacientes con tumor de células germinales testicular metastásico cerebral con lesión única residual a nivel cerebral, posterior a quimioterapia y marcadores tumorales negativos, <b>se recomienda</b> radioterapia estereotáxica. <b>(Nivel de evidencia V, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>E. Manejo del tumor de células germinales testicular en situaciones especiales</b>		
45.	En pacientes con tumor de células germinales testicular con falla orgánica, <b>se recomienda</b> orquiectomía entre los cursos de quimioterapia o al completar la misma. <b>(Nivel de evidencia V, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
46.	En pacientes con tumor de células germinales testicular coriocarcinoma puro con extenso compromiso pulmonar y alto HCG, <b>se recomienda</b> iniciar con Cisplatino/Etopósido por 2 a 3 días continuando con la quimioterapia cuando el paciente haya mejorado su estado general. <b>(Nivel de evidencia V, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
47.	En pacientes con tumor de células germinales testicular con insuficiencia renal crónica y FG: 50 - 90 mL/min/1.73m <sup>2</sup> , <b>se recomienda</b> resolver la hidronefrosis con stent o nefrostoma previo al inicio de quimioterapia basada en sales de platino. <b>(Nivel de evidencia IV, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
48.	En pacientes con tumor de células germinales testicular con insuficiencia renal crónica y FG: 30 - 50 mL/min/1.73m <sup>2</sup> , <b>se sugiere</b>	<b>Débil a favor</b>

	quimioterapia basada en sales de platino con hemodiálisis. <b>(Nivel de evidencia V, ESMO)</b>	
--	--	--

**ABREVIATURAS**

SIGLAS	SIGNIFICADO
AFP	Alfafetoproteína
AUC	Área bajo la curva
DHL	Deshidrogenasa Láctica
EE	Enfermedad Estable
FMO	Falla multiorgánica
FG	Filtrado Glomerular
hCG	Hormona gonadotrofina coriónica
β-hCG	Hormona gonadotrofina corionica subunidad beta
ILP	Intervalo de Libre de Progresión
IMS	Inestabilidad microsatelital
L RTP	Linfadenectomía retroperitoneal
MT	Marcador tumoral
OMS	Organización Mundial de la Salud
PE	Progresión de enfermedad
QT	Quimioterapia
QTA	Quimioterapia adyuvante
RC	Respuesta completa
RP	Respuesta Parcial
RPm(-)	Respuesta parcial con marcadores séricos negativos
RPm(+)	Respuesta parcial con marcadores séricos positivos
RT	Radioterapia
RTP	Retroperitoneal
SDRA	Síndrome de distress respiratorio agudo
SG	Sobrevida Global
SLE	Sobrevida libre de enfermedad

<b>SLP</b>	Sobrevida libre de progresión
<b>TC</b>	Tomografía computarizada
<b>TCG</b>	Tumor de células germinales
<b>TCGIS</b>	Tumor de células germinales <i>in situ</i>
<b>TCGT</b>	Tumor de células germinales testicular
<b>TSLR</b>	Tasa de sobrevida libre de recurrencia

## ÍNDICE

<b>I.</b>	<b>FINALIDAD</b> .....	1
<b>II.</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	1
<b>III.</b>	<b>POBLACIÓN DIANA</b> .....	1
<b>IV.</b>	<b>USUARIOS DIANA Y ÁMBITO DE APLICACIÓN</b> .....	1
<b>V.</b>	<b>PROCESO A ESTANDARIZAR</b> .....	1
	5.1 Nombre y código CIE 10 .....	1
<b>VI.</b>	<b>CONSIDERACIONES GENERALES</b> .....	1
	6.1 Definición.....	1
	6.2 Etiología.....	2
	6.3 Fisiopatología.....	2
	6.4 Aspectos epidemiológicos.....	2
	6.5 Factores de riesgo.....	3
<b>VII.</b>	<b>CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS</b> .....	3
	7.1 Cuadro clínico.....	3
	7.1.1 Signos y síntomas.....	3
	7.2 Diagnóstico.....	4
	7.2.1 Criterios diagnósticos.....	4
	7.2.2 Diagnóstico diferencial.....	4
	7.3 Exámenes auxiliares.....	4
	7.3.1 Procedimientos especiales .....	4
	7.3.2 Patología clínica.....	4
	7.3.3 Imágenes .....	5
	7.3.4 Anatomía patológica.....	5
	7.4 Clasificación del Tumor de células germinales testicular.....	7
	7.4.1 Clasificación histológica del Tumor de células germinales testicular.....	7
	7.5 Estadificación del Tumor de células germinales testicular.....	8
	7.5.1 Estadificación de Cáncer testicular según la 8 <sup>o</sup> edición - AJCC.....	8
	7.6 Estratificación del Tumor de células germinales testicular.....	11
	7.6.1 Estratificación basada en el Pronóstico del Tumor de células germinales testicular metastásico.....	11
	7.6.2 Índice Pronóstico Internacional en Tumor de células germinales: IGCCCG-2.....	12
	7.7 Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutiva.....	13
	7.7.1 Manejo multidisciplinario del Tumor de células germinales testicular.....	13
	A. Principios quirúrgicos .....	13
	B. Principios de radioterapia.....	15
	C. Principios de tratamiento sistémico.....	15
	D. Cuidados paliativos .....	16
	7.7.2 Tratamiento del Tumor de células germinales testicular .....	17
	A. Tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro orquiectomizado.....	17
	i. Tratamiento primario del Tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro orquiectomizado.....	17
	ii. Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro orquiectomizado posterior a quimioterapia.....	21
	B. Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado.....	23
	i. Tratamiento primario del Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado.....	23
	ii. Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado posterior a quimioterapia.....	28
	iii. Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado posterior a disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa .....	31
	C. Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario.....	32
	i. Segunda línea de tratamiento en Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario.....	32
	ii. Tercera línea de tratamiento en Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario.....	34
	D. Manejo del tumor de células germinales testicular con metástasis cerebral y/u ósea.....	37
	E. Manejo del tumor de células germinales testicular en situaciones especiales.....	39
	7.7.3 Esquemas de tratamiento sistémico en Tumor de células germinales testicular.....	41
	7.7.4 Eventos adversos o colaterales del tratamiento.....	44
	7.7.5 Signos de alarma.....	45
	7.7.6 Criterios de seguimiento en TCGT.....	46

7.7.7	Pronóstico .....	49
7.8	Complicaciones .....	49
7.9	Criterios de referencia y contrareferencia .....	53
7.10	Algoritmos de Manejo del Tumor de células germinales testicular .....	54
	Algoritmo N°1: Tratamiento primario del Tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro orquiectomizado .....	54
	Algoritmo N° 2: Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro orquiectomizado posterior a quimioterapia .....	55
	Algoritmo N° 3: Tratamiento primario del Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado. ....	56
	Algoritmo N° 4: Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado posterior a quimioterapia .....	57
	Algoritmo N° 5: Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado posterior a disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa. ....	58
	Algoritmo N° 6: Segunda línea de tratamiento en Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario .....	59
	Algoritmo N° 7: Tercera línea de tratamiento en Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario. ....	60
	Algoritmo N° 8: Manejo del tumor de células germinales testicular con metástasis cerebral y/u ósea .....	61
	Algoritmo N° 9: Manejo del tumor de células germinales testicular en situaciones especiales .....	62
<b>VIII.</b>	<b>ANEXOS</b> .....	63
	Anexo N°1: Proceso de elaboración de la GPC Oncosalud - AUNA .....	63
	Anexo N°2: Guías identificadas en base de datos biomédicos y repositorios de guías de práctica clínica .....	64
	Anexo N°3: Criterios de preselección de las Guías de práctica clínica .....	74
	Anexo N°4: Flujograma de selección de Guías de práctica clínica .....	75
	Anexo N°5: Recomendaciones observadas luego de aplicar el ADAPTE .....	76
	Anexo N°6: Encuesta dirigida a los grupos de interés .....	80
	Anexo N°7: Indicadores para evaluar la implementación de la guía o adherencia a las recomendaciones .....	81
	Anexo N°8: Panel de actualización de la GPC .....	82
	Anexo N°9: Resultados de la encuesta a pacientes sobre GPC .....	83
	Anexo N°10: Formulario para la revisión externa dirigido al experto .....	84
	Anexo N°11: Observaciones del Revisor externo .....	88
<b>IX.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	92

## I. FINALIDAD

La GPC de Manejo Multidisciplinario del Tumor de células germinales testicular (TCGT) tiene como finalidad brindar las recomendaciones en base a la mejor evidencia científica disponible para la toma de decisiones en la atención sanitaria de los pacientes con diagnóstico de TCGT.

## II. OBJETIVOS

- Brindar un tratamiento oportuno a los pacientes con Tumor de células germinales testicular, según las recomendaciones de la GPC, como estrategia para mejorar la calidad de la atención.
- Servir de guía de apoyo en las tomas de decisiones en salud dentro del marco del manejo multidisciplinario.
- Reducir la variabilidad en el manejo del Tumor de células germinales testicular.
- Servir de sustento científico para la aprobación de los medicamentos de alto costo.

## III. POBLACIÓN DIANA

La presente GPC tiene como población diana a los pacientes adultos con sospecha clínica y/o diagnóstico patológico de Tumor de células germinales testicular. No se abordará en esta guía recomendaciones para lesiones premalignas o neoplasias benignas ni programas de cribado.

## IV. USUARIOS DIANA Y ÁMBITO DE APLICACIÓN

Los usuarios a los que se dirige esta guía son profesionales de la salud vinculados con la atención de pacientes con sospecha clínica o diagnóstico patológico confirmado de cáncer de Tumor de células germinales testicular. El ámbito de aplicación de la GPC será en todas las sedes asistenciales del Grupo Auna involucradas en el manejo de pacientes con diagnóstico de tumor de células germinales testicular.

El médico especialista dentro de un entorno multidisciplinario tomará decisiones para la asistencia médica de los pacientes en base a criterios clínicos y a las recomendaciones vertidas en la presente guía, primando el juicio clínico en caso de existir controversias.

## V. PROCESO A ESTANDARIZAR

Manejo Multidisciplinario del Tumor de células germinales testicular (TCGT)

### 5.1 NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10:

Neoplasias malignas de testículo - Código CIE 10: C62

## VI. CONSIDERACIONES GENERALES

### 6.1 Definición

El tumor de células germinales testicular (TCGT) se refiere a un grupo heterogéneo de neoplasias con una presentación histológica definida, derivadas de células germinales que crecen y se multiplican sin control dañando el tejido circundante e interfiriendo con la función normal del testículo (10).

## 6.2 Etiología

La etiología de los TCGT es multifactorial, implica cambios moleculares a nivel celular, alteraciones congénitas, factores familiares y factores raciales que llevan a alteraciones del tejido testicular (11,12). Se ampliará con mayor detalle en la [sección 6.5](#).

## 6.3 Fisiopatología

El sello genético de los tumores células germinales testicular (TCGT) relacionadas a las neoplasias de células germinales in situ (NCGIS) está asociada a la anomalía del brazo corto del cromosoma 12 (12p) (13). De hecho, el isocromosoma 12p está presente en la mayoría de los TCGT invasivos, mientras que otros tienen copias adicionales de 12p sin formación de isocromosomas, estas variaciones permiten clasificar a los TCGT en tres tipos, como se mencionan en la siguiente tabla ([Tabla N°9](#)).

**Tabla N°9: Tumores de células germinales relacionadas a neoplasias de células germinales in situ (14)**

TIPO	CARACTERÍSTICAS	
I	TCGT no relacionada a neoplasia de células germinales in situ	Más frecuente en pediátricos, antes de los 14 años Tumores indolentes, asociados a pérdida de 12p Se dividen en Teratomas y Tumores de Yolk sac.
II*	<b>TCGT relacionada a neoplasia de células germinales in situ</b>	<b>Más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes</b> <b>Tumores malignos, asociados isocromosoma 12p</b> <b>Se subdividen en seminomas y no seminomas</b>
III	TCGT no relacionada a neoplasia de células germinales in situ	Más frecuente en adultos mayores Tumores indolentes, asociados a ausencia de cromosoma 12

\*Los TCGT tipo II son los de interés en la siguiente GPC

## 6.4 Aspectos epidemiológicos

En general, el cáncer testicular corresponde a 1% de las neoplasias en los hombres y un 5% de neoplasias urológicas (15,16). Según GLOBOCAN 2018, a nivel mundial el cáncer testicular tiene una incidencia de 1.7 por 100000 personas, con 71000 casos nuevos y una mortalidad de 9500 muertes al año (17).

En el Perú el TCGT es una neoplasia rara, se ubica en 12º lugar de neoplasias en varones. Con respecto a la mortalidad ocupa el puesto 19º. En el 2018 se han diagnosticado 792 casos nuevos, con una tasa de incidencia de 4.6 por 100.000 habitantes, con 110 muertes, con una tasa de mortalidad de 0.62 por 100.000 habitantes (17).

El Registro del cáncer de Lima Metropolitana, reportó 507 casos de TCG primario testicular, con una tasa estandarizada de 3.28 por 100.000 habitantes entre los años 2010-2012 (18).

## 6.5 Factores de Riesgo (Tabla N°10)

**Tabla N° 10: Factores de Riesgo**

FACTORES DE RIESGO	
Raza	Afroamericanos menos común (19). Mayor incidencia en raza caucásica. Mayor riesgo de muerte en Afroamericanos, indios americanos, filipinos hawaianos y hispánicos (20).
Criptorquidia	Riesgo relativo de 3.18 de desarrollar TCGT (21,22).
Hipospadia	Riesgo relativo de 2.41, de desarrollar TCGT (11,12,23).
Tumor de células germinales in situ	50% progresan a TCGT sino se tratan (24).
Cáncer testicular contralateral	El riesgo acumulativo a 15 años fue de 1.9% a desarrollar TCGT (25,26).
Historia Familiar	El riesgo es de 6 a 10 veces mayor que en población general (27).

## VII. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

### 7.1 Cuadro clínico

#### 7.1.1 Signos y síntomas

El tumor testicular se presenta como un nódulo o un aumento de volumen testicular, notado incidentalmente por el paciente. Del 30 al 40% de pacientes refieren un dolor sordo o sensación de pesadez en el abdomen bajo o en el escroto debido a infarto o sangrado tumoral mientras el 10% de los pacientes presenta un dolor de tipo agudo (28). Los síntomas también varían de acuerdo al lugar de metástasis (Tabla N°11).

**Tabla N° 11: Signos y síntomas en pacientes con TCGT**

LUGAR DE METÁSTASIS	SINTOMATOLOGÍA
Ganglionar supraclavicular	Masa en el cuello
Pulmonar	Tos y disnea
Ganglionar retroduodenal	Anorexia, náusea, vómitos, hemorragia gastrointestinal
Ganglionar retroperitoneal con compromiso del psoas y raíces nerviosas	Dolor lumbar
Óseo	Dolor óseo
Cerebro, médula espinal, compromiso nervioso periférico	Cefalea, convulsiones, plejias, neuropatía sensorial
Obstrucción o trombosis de v. cava o iliaca	Aumento de volumen de las extremidades.

**Fuente:** Testicular Cancer. Section IX: Genitourinary Malignancies. The MD Anderson Manual of Medical Oncology. Third edition. 2016

## 7.2 Diagnóstico

### 7.2.1 Criterios diagnósticos

La sospecha diagnóstica se basa en el hallazgo clínico de una tumoración testicular doliente o indolente. El diagnóstico definitivo se realiza con la verificación histológica de tumor de células germinales tras una orquiectomía o toma de biopsia de alguna lesión metastásica asociado o no a incremento de marcadores tumorales.

### 7.2.2 Diagnóstico diferencial

En un hombre joven con masa testicular lo primero que se debe descartar es cáncer testicular. El diagnóstico diferencial de una masa testicular incluye la torsión testicular, epididimitis, orquiepididimitis, menos común hidrocele, varicocele, hernia testicular, espermatocele, o goma sifilítica (29)

## 7.3 Exámenes auxiliares

### 7.3.1 Procedimientos especiales ([Tabla N°12](#))

**Tabla N° 12: Procedimientos especiales**

PROCEDIMIENTOS ESPECIALES	
Biopsia de Tumor testicular	Todo paciente con sospecha de masa testicular maligna debe someterse a orquiectomía. Solo si el diagnóstico de TCGT no es claro, la biopsia realizada en dos sitios aumenta la sensibilidad en 18% (30).
Criopreservación del esperma	Los TCGT se asocian a disgenesia gonadal, 50% de ellos tienen algún grado de deterioro de la espermatogénesis y se deteriora más después de la extirpación del testículo afectado (31). La crioconservación o criopreservación del esperma debe estar disponible para todos los pacientes diagnosticados con cáncer testicular antes de iniciar el tratamiento de intención curativa (32,33).

### 7.3.2 Patología clínica

#### - Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales son muy importantes para el diagnóstico, son factores pronóstico y predictivos de tratamiento de los TCGT. Deben ser solicitados antes, así como, entre 5-6 días después del tratamiento quirúrgico ([Tabla N°13](#)) (34).

**Tabla N° 13: Marcadores tumorales**

MARCADORES TUMORALES	UTILIDAD
Deshidrogenasa Láctica (DHL)	Más inespecífico. Su concentración está directamente relacionada con el volumen tumoral (35).

Hormona Gonadotrofina corionica subunidad beta ( $\beta$ -hCG)	Más comúnmente elevado. Elevaciones por encima de 1000 IU/L, mayor relación con TCGT de tipo no seminoma, y si hay una elevación mayor a 5000 UI/L se debe descartar metástasis cerebral (36,37).
Alfafetoproteína (AFP)	Específico para tumor de saco vitelino o carcinoma embrional. Si esta elevado en un TCGT de tipo seminoma puro, se debe asumir que es un TCGT de tipo mixto (38,39).

Los valores de los marcadores tumorales dentro de los rangos normales no excluyen el diagnóstico de TCGT y la elevación de los marcadores tumorales en un paciente en seguimiento puede indicar recurrencia de la enfermedad (34).

### 7.3.3 Imágenes (Tabla N°14)

Tabla N° 14: Imágenes

Imagen	Utilidad
Ecografía Testicular	Identifica lesiones desde 1mm. TCGT de tipo seminoma son lesiones hipocogénicas, bien definidas, sin áreas quísticas. TCGT de tipo no seminoma son lesiones heterogéneas con calcificaciones, áreas quísticas y márgenes no definidos. Especificidad 70% (40). Identifica microlitiasis de 1 a 3mm, aunque hay relación entre microlitiasis y cáncer testicular, no hay aun vínculo causal (41).
Tomografía de Tórax	Examen más sensible para detectar metástasis pulmonares, y estas se hallan hasta en un 10% de los pacientes (42).
Tomografía de abdomen y pelvis	Utilidad en la búsqueda de adenopatías, aunque se han detectado falsos negativos en aproximadamente el 44% de los casos (42)(43)(42).
Resonancia magnética	Solo debería utilizarse cuando la ecografía o la tomografía no están disponibles o contraindicadas.
Tomografía por emisión de positrones (PET-CT)	Uso limitado para el estadiaje de la enfermedad (44). Su uso está indicado cuando luego de 8 semanas de terminada la adyuvancia, hay presencia de una tumoración, el PET-CT tiene una sensibilidad de 80% y una especificidad de 100%, para identificación de tumor viable (45).

### 7.3.4 Anatomía patológica

Según la OMS-2016, los siguientes requisitos son indispensables en la descripción de los hallazgos anatomopatológicos:

- **Características Macroscópicas:**
  - Lado, tamaño testicular, tamaño tumoral, características macroscópicas del epidídimo, cordón espermático y túnica vaginal.
  - Muestreo a 1cm<sup>2</sup> de sección por cada centímetro del diámetro del tumor incluido parénquima macroscópicamente normal, albugínea y epidídimo.

- Por lo menos una muestra proximal, una muestra distal del cordón espermático además de cualquier área sospechosa.
- **Características Microscópicas**
  - Tipo Histológico (Especificar componentes individuales y estimar el porcentaje) de acuerdo a la clasificación histológica de la OMS 2016
  - Presencia o ausencia de invasión tumoral venosa o linfática
  - Presencia o ausencia de invasión de la albugínea, túnica vaginalis, rete testis, epidídimo, o cordón espermático.
  - Presencia o ausencia de TCGIS en parénquima normal.
  - Categoría pT según el TNM 2018
  - Inmunohistoquímica: Citoqueratina (CAM 5.2), PLAP, c-kit, Cromogranina A y Ki67.
- **Inmunohistoquímica (Tabla N° 15):**

**Tabla N° 15: Marcadores de Inmunohistoquímica según los tipo de Tumor de células germinales.**

Marcador	TCGIS	Semino ma Puro	Tumor del Saco Vitelino	Carcinoma Embrionario	Citotrofoblástico	Sincitiotrofoblástico
OCT3/4	100%	100%	-	90%	-	--
SALL 4	90%	100%	90%	90%	+	-
Glipycan 3	-	-	100%	8%	100% (irregular)	100% (irregular)
CD30	-	<10%	<10%	100%	-	-
AFP	-	-	80%	33%	-	-
β-HCG	-	-	-	-	-	100%
CD117	100%	90/100%	60% (focal)	-	-	-
PLAP	100%	86-95%	53%	86%	+/-	100%
α-inhibina	-	-	-	-	-	+/-
Calretinin	-	-	-	-	-	-
AE1/AE3	-	20/36%	+ (focal)	95% (débil)	+/-	+/-
EMA	-	2%	5%	2%	-	46%
CEA	-	-	11%	-	-	25%
GATA-3	-	-	100%	40% (focal)	+	100%
hPL	-	-	-	-	-	+
p63	-	-	-	-	+	-

\*P. Albers (Chair), W. Albrecht, F. Algaba, et al, EAU Guidelines on Testicular Cancer 2018

## 7.4 Clasificación del Tumor de células germinales testicular

### 7.4.1 Clasificación histológica del Tumor de células germinales testicular

La última clasificación histológica se realizó en el año 2016 y tuvo cambios importantes en relación a su anterior versión del año 2004 (Tabla N°16). Se reconoció como termino la neoplasia de células germinales in situ (TCGIS) (46), se reconoció que existen 2 grupos fundamentales, los que derivan de TCGIS y los que no derivan del TCGIS (47,48). Al haber estos dos grupos se recomendaron modificar la nomenclatura del seminoma testicular a carcinoma testicular y colocarlo en el grupo que no derivan del TCGIS (49,50).

Los teratomas y los tumores de saco vitelino derivan y no derivan de los TCGIS, por lo tanto, se decidió que a los teratomas y tumores de saco vitelino que derivan de TCGIS designarlos como postpuberal, y a los teratomas y tumores de saco vitelino que no derivan de TCGIS, designarlo como prepuberal (51,52). Se expandió la clasificación de los tumores trofoblásticos, en la categoría de no coriocarcinoma (53,54).

**Tabla N°16: Clasificación histológica del cáncer testicular, OMS, 2016**

Tumor de células germinales derivados de neoplasia de células germinales <i>in situ</i>
Neoplasia de células germinales no invasivas <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neoplasia de células germinales in situ</li> <li>- Neoplasia de células germinales intratubular, formas específicas</li> </ul> Tumores de un solo tipo histológico (formas puras) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seminoma</li> <li>- Seminoma con células sincitiotrofoblasticas</li> <li>- Tumor de células germinales no Seminoma</li> <li>- Carcinoma Embrionario</li> <li>- Tumor de saco vitelino postpuberal</li> </ul> Tumores trofoblásticos <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coriocarcinoma</li> <li>- Tumor trofoblástico No coriocarcinoma                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumor trofoblástico del sitio placentario</li> <li>- Tumor trofoblástico epiteliode</li> <li>- Tumor trofoblástico quístico</li> <li>- Teratoma postpuberal</li> <li>- Teratoma con malignidad de tipo somático</li> </ul> </li> </ul> Tumor de células germinales de tipo no seminoma de más de un tipo histológico <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumor de células germinales de tipo mixta.</li> </ul> Tumor de células germinales de tipo desconocido <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumor de células germinales involucionado</li> </ul>
Tumor de células Germinales no relacionado a neoplasia de células germinales <i>in situ</i>
Tumor espermatocítico Teratoma prepuberal <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quiste dermoide</li> <li>- Quiste epidermoide</li> <li>- Tumor neuroendocrino bien diferenciado (teratoma monodermal)</li> </ul> Tumor mixto de saco vitelino y teratoma, de tipo prepuberal

Tumor de saco vitelino prepuberal
WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Holger Moch, Antonio L. Cubilla, Peter A. Humphrey, Victor E. Reuter, Thomas M. Ulbright. <i>European Urology</i> 70 (2016) 93 – 105.

## 7.5 Estadificación del Tumor de células germinales testicular

### 7.5.1 Estadificación de Cáncer testicular según la 8ª edición - AJCC

Al realizar el diagnóstico de TCGT, se debe determinar la extensión de la enfermedad, para determinar la terapia y el pronóstico de nuestro paciente.

A continuación se muestra la estadificación del Cáncer Testicular según el TNM propuesto por el Comité Conjunto Americano del Cáncer (AJCC) en su octava edición del año 2018 (Tabla N°17, N°18, N°19, N°20, N°21 N°22 y N°23).

#### - Definición del Tumor Primario (T)

**Tabla N°17: T Clínico (cT) - AJCC 8ª edición, 2018**

Categoría cT	Criterio cT
cTx	Tumor primario no evaluable
cT0	No evidencia de tumor primario
cTis	Neoplasia germinal <i>in situ</i>
cT4	Tumor invade el escroto con o sin invasión linfovascular.

**Nota:** Exceptuando el diagnóstico por biopsia del Tis y del T4, la extensión del tumor solo se puede realizar con la orquiectomía radical.

**Tabla N°18: T Patológico (pT) - AJCC 8ª edición, 2018**

Categoría pT	Criterio pT
pTx	Tumor primario no evaluable
pT0	No evidencia de tumor primario
pTis	Neoplasia germinal <i>in situ</i>
pT1	Tumor limitado al testículo (incluyendo invasión de la rete testis) sin invasión linfovascular.
pT1a	Tamaño del tumor menor (<) a 3 cm
pT1b	Tamaño del tumor (≥) 3 cm o mayor
pT2	Tumor limitado al testículo (incluyendo invasión de la rete testis) con invasión linfovascular o, Tumor que invade tejido blando hiliar o epidídimo o penetración de la capa visceral del mesotelio de la superficie externa de la túnica albugínea con o sin

	invasión linfovascular.
pT3	Tumor que invade cordón espermático con o sin invasión linfovascular
pT4	Tumor invade escroto con o sin invasión linfovascular.

\*La subclasificación del T1 aplica solo para Seminoma puro.

- **Definición del estado Ganglionar regional (N)**

**Tabla N°19: N Clínico (cN) - AJCC 8ª edición, 2018**

Categoría cN	Criterio cN
cNX	Ganglios linfáticos regionales no evaluables
cN0	No metástasis en ganglios regionales
cN1	Metástasis a una masa linfática menor o igual ( $\leq$ ) a 2 cm en diámetro ó, múltiples ganglios linfáticos menores ( $<$ ) a 2 cm en diámetro.
cN2	Metástasis a un ganglio linfático mayor ( $>$ ) a 2 cm pero no mayor ( $>$ ) a 5 cm de diámetro. ó múltiples ganglios linfáticos cualquiera mayor ( $>$ ) a 2 cm pero no mayor ( $>$ ) a 5 cm de diámetro.
cN3	Metástasis a ganglio linfático mayor ( $>$ ) a 5 cm de diámetro.

**Tabla N°20: N Patológico (pN) - AJCC 8ª edición, 2018**

Categoría pN	Criterio pN
pNX	Ganglios linfáticos regionales no evaluables
pN0	No metástasis en ganglios regionales
pN1	Metástasis a una masa linfática menor o igual ( $\leq$ ) a 2 cm en diámetro y menor o igual ( $\leq$ ) de cinco ganglios positivos, ninguno mayor ( $<$ ) a 2 cm de diámetro.
pN2	Metástasis a un ganglio linfático mayor ( $>$ ) a 2 cm pero no mayor ( $>$ ) a 5 cm de diámetro o, más de cinco ganglios positivos ninguno mayor ( $>$ ) a 5 cm de diámetro, o evidencia de extensión tumoral extranodal
pN3	Metástasis a ganglio linfático mayor ( $>$ ) a 5 cm de diámetro.

- **Definición del Metástasis a distancia (M)**

**Tabla N°21: Definición de Metástasis a distancia (M) - AJCC 8ª edición, 2018**

Categoría M	Criterio M
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	No ganglios retroperitoneales o metástasis pulmonar
M1b	Metástasis visceral, no pulmonar

- **Definición de Marcador tumoral (S)**

**Tabla N°22: Definición de Marcador tumoral (S) - AJCC 8ª edición, 2018**

Categoría S	Criterio S
SX	Marcadores tumorales no disponibles o no realizados
S0	Marcadores tumorales dentro de valores normales
S1	LDH: < 1.5 x N hCG: < 5.000 mUI/ml AFP: < 1.000 ng/mL
S2	LDH: 1.5 - 10 x N hCG: 5.000 - 50.000 mUI/ml AFP: 1.000 - 10.000 ng/mL
S3	LDH > 10 x N hCG > 50.000 mUI/ml AFP > 10.000 ng/mL

\*N indica el límite superior normal de LDH.

- **Grupos de estadiaje según la AJCC 8ª edición, 2018**

**Tabla N°23: Grupos de estadiaje según la AJCC 8ª edición, 2018**

Estadio	T	N	M	S
<b>Estadio 0</b>	pTis	N0	M0	S0
<b>Estadio I</b>	pT1-4	N0	M0	SX
<b>Estadio IA</b>	pT1	N0	M0	S0
<b>Estadio IB</b>	pT2	N0	M0	S0
	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
<b>Estadio IS</b>	Cualquier pT/TX	N0	M0	S1-3

<b>Estadio II</b>	Cualquier pT/TX	N1-3	M0	SX
<b>Estadio IIA</b>	Cualquier pT/TX	N1	M0	S0
	Cualquier pT/TX	N1	M0	S1
<b>Estadio IIB</b>	Cualquier pT/TX	N2	M0	S0
	Cualquier pT/TX	N2	M0	S1
<b>Estadio IIC</b>	Cualquier pT/TX	N3	M0	S0
	Cualquier pT/TX	N3	M0	S1
<b>Estadio III</b>	Cualquier pT/TX	Cualquier N	M1	SX
<b>Estadio IIIA</b>	Cualquier pT/TX	Cualquier N	M1a	S0
	Cualquier pT/TX	Cualquier N	M1a	S1
<b>Estadio IIIB</b>	Cualquier pT/TX	N1-3	M0	S2
	Cualquier pT/TX	Cualquier N	M1a	S2
<b>Estadio IIIC</b>	Cualquier pT/TX	N1-3	M0	S3
	Cualquier pT/TX	Cualquier N	M1a	S3
	Cualquier pT/TX	Cualquier N	M1b	Cualquier S
AJCC Cancer Staging Manual Eighth edition, Springer. 2018				

La actualización de la octava edición de la AJCC agregó lo siguiente: 1. La subclasificación de T1a y T1b tomando como punto de corte 3 cm en los TCGT de tipo seminoma puro. 2. La invasión del epidídimo se ha considerado ahora T2 y no T1. 3. La invasión del tejido blando hilar se ha definido como T2.

Todos estos cambios establecidos están asociados a mal pronóstico de la enfermedad.

## 7.6 Estratificación del Tumor de células germinales testicular

### 7.6.1 Estratificación basada en el Pronóstico del Tumor de células germinales testicular metastásico

En 1997 se definió un sistema de estadiaje basado en el pronóstico para TCG metastásicos, por el Grupo Colaborativo Internacional del Cancer de Celulas Germinales (IGCCCG), basados en la identificación de factores clínicos independientes de mal pronóstico. Estos se han incluido en la clasificación TNM. Este sistema cataloga en buen, intermedio y mal pronóstico ([Tabla N° 24](#)) (55).

**Tabla N°24: Grupos pronósticos según la IGCCCG**

Grupo de Buen Pronóstico	
No Seminoma	- Primario Testicular o Retroperitoneal

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metástasis Pulmonar</li> <li>- LDH &lt; 1.5 x N</li> <li>- hCG &lt; 5.000 mUI/ml</li> <li>- AFP &lt; 1.000 ng/mL</li> </ul>
Seminoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primario de cualquier localización</li> <li>- Metástasis Pulmonar</li> <li>- LDH cualquier valor</li> <li>- hCG cualquier valor</li> <li>- AFP en valor normal.</li> </ul>
<b>Grupo de Pronóstico Intermedio</b>	
No Seminoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primario Testicular o Retroperitoneal</li> <li>- Metástasis Pulmonar</li> <li>- LDH: 1.5 - 10 x N</li> <li>- hCG: 5.000 - 50.000 mUI/ml</li> <li>- AFP: 1.000 - 10.000 ng/mL</li> </ul>
Seminoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primario de cualquier localización</li> <li>- Metástasis visceral, no pulmonar</li> <li>- LDH cualquier valor</li> <li>- hCG cualquier valor</li> <li>- AFP en valor normal.</li> </ul>
<b>Grupo de Pronóstico Pobre</b>	
No Seminoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primario Mediastinal</li> <li>- Metástasis visceral, no pulmonar</li> <li>- LDH &gt; 10 x N</li> <li>- hCG &gt; 50.000 mUI/ml</li> <li>- AFP &gt; 10.000 ng/mL</li> </ul>
Seminoma	Los pacientes no se clasifican como pronóstico pobre.
*P. Albers (Chair), W. Albrecht, F. Algaba, et al, EAU Guidelines on Testicular Cancer 2018.	

### 7.6.2 Índice Pronóstico Internacional en Tumor de células germinales: IGCCCG-2

Los pacientes que recurren luego de una primera línea de tratamiento sistémico en base a sales de platino, deben ser clasificados según la Clasificación Internacional de los factores de riesgo de IGCCCG-2 según la [Tabla N°25](#), [N°26](#) y [N°27](#) y ser referidos a instituciones de mayor complejidad, en los cuales la decisión se tome por un equipo multidisciplinario con experiencia en el manejo de estos pacientes (56,57).

**Tabla N°25: Índice Pronóstico Internacional en Tumor de células germinales: IGCCCG-2**

Puntaje	-1	0	1	2	3
<b>Variable</b>					
<b>Histología</b>	Seminoma	No Seminoma			

<b>Sitio Primario</b>		Gonadal	RTP		Mediastinal
<b>Respuesta</b>		RC/RPm(-)	RPm(+)	PE	
<b>Intervalo Libre de Progresión (ILP)</b>		>3 meses	≤3 meses		
<b>AFP a la recurrencia</b>		Normal	<1.000	1.000	
<b>hCG a la recurrencia</b>		<1.000	1.000		
<b>Metástasis hepática, ósea o cerebral</b>		No	Si		
*P. Albers (Chair), W. Albrecht, F. Algaba, et al, EAU Guidelines on Testicular Cancer 2018.					

**Tabla N°26: Grupos de riesgo de acuerdo al Índice Pronóstico Internacional en Tumor de células germinales: IGCCCG-2**

Grupos de riesgo	Puntaje
Muy bajo riesgo	-1 puntos
Bajo riesgo	0 puntos
Riesgo intermedio	1-2 puntos
Alto riesgo	3-4 puntos
Muy Alto riesgo.	≥ 5 puntos
*P. Albers (Chair), W. Albrecht, F. Algaba, et al, EAU Guidelines on Testicular Cancer 2018.	

**Tabla N°27: Tasas de sobrevida estimadas de los pacientes según IGCCCG-2**

Riesgo	SLP a 2 años	SG a 3 años
Muy bajo	75.1%	77%
Bajo	52.6%	69%
Intermedio	42.8%	57.3%
Alto	26.4%	31.7%
Muy alto	11.5%	14.7%
*P. Albers (Chair), W. Albrecht, F. Algaba, et al, EAU Guidelines on Testicular Cancer 2018.		

## 7.7 Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutive

### 7.7.1 Manejo multidisciplinario del Tumor de células germinales testicular

El cáncer testicular, en un 95% de los casos son tumores de células germinales, considerado como uno de los tumores sólidos con una alta tasa de curación. La supervivencia a 5 años es de 95% para TCGT seminoma y no seminoma.

Esto se debe a un mejor entendimiento de la historia natural de esta neoplasia, al avance en las técnicas de diagnóstico, estadiaje y tratamiento.

### **A. Principios quirúrgicos**

La decisión de proceder a una intervención quirúrgica en un paciente en el cual se sospecha de cáncer testicular, se realiza considerando la información disponible, los hallazgos clínicos, los estudios radiológicos y los resultados de marcadores tumorales.

#### **Orquiectomía radical inguinal**

La orquiectomía radical inguinal con ligadura alta del cordón espermático a nivel del anillo inguinal interno, es el procedimiento de elección en un paciente con sospecha de cáncer testicular (58).

Los beneficios de realizar la cirugía son:

- Establecer el tipo histológico tumoral y reportar el pT.
- Proporcionar control local del tumor con una morbilidad mínima.

Al momento de la orquiectomía radical inguinal, la prótesis testicular se puede colocar sin aumentar el riesgo de infección o de la tasa de rechazo (59).

Dentro de las complicaciones de la orquiectomía radical inguinal, la más común es el sangrado de la herida operatoria que puede provocar hematoma retroperitoneal o escrotal.

#### **Orquiectomía Parcial**

La orquiectomía parcial solo está recomendada en casos seleccionados, como son, tener solo un testículo, tumor testicular bilateral, o alta sospecha que la tumoración sea benigna (60–62).

La mayor preocupación de realizar este procedimiento es la alta prevalencia de un foco de TCGIS adyacente, la cual está presente hasta en un 85% de los casos (63,64).

El manejo óptimo post-orquiectomía parcial es controversial. Algunos autores proponen que reciban RT adyuvante por el riesgo elevado de recurrencia, aunque esto produciría arresto de la espermatogénesis e infertilidad, por estos motivos no es el tratamiento estándar (61,65).

#### **Dissección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa en TCG no seminoma en estadios tempranos**

Luego de la orquiectomía, los pacientes con TCGT de tipo no seminoma, son candidatos a 3 tipos de manejo: vigilancia activa, curso corto de quimioterapia o dissección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa.

En general el manejo del paciente depende de varios factores como, el riesgo de recurrencia individual, las toxicidades relacionadas al tratamiento, la capacidad del

paciente de adherirse a los programas de vigilancia activa, por lo que las opciones de tratamiento se deben hablar con el paciente, ya que la sobrevida de estos pacientes es excelente.

El procedimiento se debe realizar en centros médicos, con alta experiencia (> 20 casos por año) (66,67).

### **Cirugía de Rescate**

Se refiere a la cirugía en pacientes con recurrencia o progresión de enfermedad (PE), posterior a una quimioterapia de rescate. Una proporción de estos pacientes se benefician de la resección completa de las lesiones, con beneficio de la sobrevida en estos pacientes. Los candidatos ideales para este procedimiento, son lesiones radiológicamente resecables a nivel del retroperitoneo o algún sitio anatómico adicional, que los marcadores hayan disminuido o se mantengan en una meseta, y los pacientes con elevación lenta de la AFP. La recurrencia tardía ocurre en el 2-3% de los pacientes con TCGT y esta se define como la recurrencia de la enfermedad luego de los 2 años del término del tratamiento. Si la masa tumoral a la recurrencia es resecable, el tratamiento de elección es la cirugía de rescate.

### **B. Principios de radioterapia.**

El TCGT tipo seminoma puro es muy radiosensible (68). La tasa de recurrencia post-RT moderna es 5 - 20%, podría ser equivalente al tratamiento sistémico adyuvante (69), sin embargo los pacientes tienen un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares y segundas neoplasias a nivel de los campos irradiados y se pueden presentar hasta 15 años posteriores al tratamiento (70–72).

### **C. Principios de tratamiento sistémico**

El tratamiento adyuvante en los pacientes con TCGT, depende del tipo histológico, de los factores de riesgo y del estadio clínico de la enfermedad.

Entre un 15-20% de los pacientes con TCGT tipo seminoma puro EC I desarrollaran recurrencia, la mayoría de ellos será a nivel del retroperitoneo (73,74). Los dos factores de riesgo que se han estudiado son tamaño tumoral e invasión estromal de la rete testis, los pacientes que no tienen factores de riesgo tienen un 12% de recurrencia, 16% de recurrencia con un factor de riesgo y 32% de riesgo cuando presentan los dos factores de riesgo (75,76). En los pacientes que presenten uno o dos factores de riesgo, la quimioterapia adyuvante reduce en 60% el riesgo de recurrencia en estos paciente (77).

Los pacientes con TCGT de tipo no seminoma en EC I presentan un 14-48% de riesgo de recurrencia a los 2 años post orquiectomía. Se han identificado factores de riesgo de recurrencia de enfermedad como: presencia de invasión linfovascular, presencia de más del 50% de carcinoma embrionario en la anatomía patológica estudiada, la invasión del cordón espermático o del escroto, el  $ki67 > 70\%$  y la presencia de células indiferenciadas (78–84). En los pacientes que presenten uno o más factores de riesgo el tratamiento adyuvante con quimioterapia es el tratamiento de elección, siendo la vigilancia activa una opción de tratamiento (85). En los pacientes que no presenten factores de riesgo la vigilancia activa es la opción más recomendada y la quimioterapia adyuvante es una opción de tratamiento (86).

Los pacientes con TCGT de tipo seminoma puro EC IIA se benefician de radioterapia o quimioterapia adyuvante, y en los pacientes EC IIB el tratamiento recomendado es la quimioterapia, mientras que la radioterapia sólo se indica en casos seleccionados (87–89)(90).

Los pacientes con TCGT de tipo no seminoma EC IIA/B con marcadores tumorales en rangos adecuados presentan una tasa de curación de aproximadamente el 98%, con cualquier tipo de tratamiento, por este motivo el tratamiento de elección debe ser el que menos toxicidades cause (91)(91–93),(94)(91).

En los pacientes con TCGT de tipo no seminoma con marcadores elevados, hay un riesgo de recurrencia sistémica de enfermedad de 5.6 veces si es que se les indica DGRTP de inicio; por este motivo el tratamiento de elección es quimioterapia (93,95).

Los pacientes con TCGT de tipo seminoma puro EC IIC/III son menos comunes que los pacientes con TCGT no seminoma, pero están asociados a un mejor pronóstico. Tanto para los pacientes con TCGT de tipo seminoma puro como no seminoma, el tratamiento sistémico se decide en función de la clasificación de riesgo de la IGCCCG (96,97).

En los pacientes con TCGT de tipo no seminoma EC IIC/III de buen pronóstico, el tratamiento está diseñado para que no cause tanta toxicidad, pero manteniendo su eficacia, con una tasa de curación de aproximadamente 90% (98–101). En los pacientes con TCGT de tipo no seminoma EC IIC/III de pronóstico intermedio, la tasa de curación aproximadamente es de 70%. (102–104). En los pacientes con TCGT de tipo no seminoma EC III de pronóstico pobre, entre el 20-30% de los pacientes no serán curados y <50% de los pacientes experimentaran una respuesta completa (RC) prolongada. Se han intentado el tratamiento con esquemas más intensos sin mejoría en la sobrevida global, ni en la sobrevida libre de enfermedad (55,105,106).

### **Tratamiento sistémico de rescate a la recurrencia de la enfermedad o enfermedad refractaria**

Aproximadamente el 50% de los pacientes que recurren tendrán respuestas completas prolongadas luego del tratamiento de rescate con esquemas de quimioterapias a base de platinos (107). Hay data insuficiente para determinar si los esquemas de tratamiento a dosis convencionales o los esquemas de tratamiento a altas dosis producen mayor beneficio como primera línea de rescate.

Los pacientes que recurren luego de una primera y segunda línea de tratamiento, que se encuentren en buen estado funcional y adecuada función orgánica, deberían considerar la opción de quimioterapia a altas dosis, luego de la recurrencia a los esquemas de quimioterapia a dosis convencionales (108,109). Los tratamientos a dosis convencionales son convenientes para los pacientes que recurren luego de un tratamiento con esquema de quimioterapia a altas dosis. La curación en estos pacientes se podría alcanzar en casos seleccionados luego de un tratamiento quirúrgico de las lesiones residuales. Estos pacientes generalmente son platino refractario, denominados así cuando progresan durante y hasta 8 semanas posteriores de finalizado el tratamiento.

### **Rol del tratamiento sistémico y la radioterapia en el manejo de las metástasis cerebrales**

Los pacientes con metástasis cerebrales se pueden presentar al diagnóstico inicial o como recurrencia de enfermedad. La sobrevida en los pacientes que presentan metástasis

cerebrales es pobre entre 30-50%, pero es aún más pobre en los pacientes en los cuales la enfermedad recurre y esta sobrevida se encuentra entre 2-5% (110,111).

El tratamiento primario es la quimioterapia. El rol de la RT cerebral aún no está bien definido, ya que en varios reportes no se evidencia mejoría en sobrevida, pero sí aumenta la neurotoxicidad tardía ocasionando leucoencefalopatía (112–114).

El rol de la cirugía post quimioterapia en las lesiones residuales, es relativamente raro; pero se podría proponer en pacientes con lesiones solitarias, en las cuales haya reducción de las lesiones extracraneales y que hayan normalizado los marcadores tumorales. La sobrevida reportada en estos pacientes es de un 60% si se logró resecciones completas (111,115).

Para los pacientes que tengan metástasis cerebrales residuales irresecables la radiocirugía estereotáctica es una opción de tratamiento.

#### D. Cuidados paliativos

Los cuidados paliativos en los pacientes con TCGT tienen como objetivo anticipar, preveer y reducir las molestias y dar el mejor soporte y calidad de vida a nuestros pacientes, sin importar el estadio clínico.

Hay que evaluar el estado del paciente y clasificarlo según la expectativa de vida; pacientes que vivirán de meses a años, de semanas a meses y de días o semanas (116).

Se debe tener mayor consideración en el manejo sintomático de los pacientes, en los siguientes casos: dolor, disnea, anorexia/caquexia, náuseas y vómitos, constipación, diarrea, obstrucción intestinal, fatiga, astenia, debilidad (117,118).

Educar a los familiares y cuidadores para aceptar el manejo de las reacciones adversas del uso farmacológico para manejar el dolor, la pérdida de algunas funciones por el manejo del dolor, y aceptar el tratamiento sintomático de los pacientes en las últimas horas. Un adecuado cuidado paliativo debe ofrecer: manejo adecuado de los síntomas, reducción del estrés de los familiares y cuidadores, disminuir carga del cuidador, fortalecer las relaciones, mejorar la calidad de vida, el crecimiento personal e implementar un plan de cuidado paliativo progresivo (119,120).

### 7.7.2 Tratamiento del Tumor de células germinales testicular

#### A. Tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro orquiectomizado

##### i. Tratamiento primario del Tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro orquiectomizado

1. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC IA - IB (pT1 -T3) sin factores de riesgo, **se recomienda** vigilancia activa. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO) (Recomendación, AUGE) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio multicéntrico incluyó 227 pacientes sometidos a orquiectomía entre el año 2004 y 2008. Ochenta y cuatro pacientes (37%) no presentaron factores de riesgo local, 44 (19%) tuvieron tumores mayores de 4 cm, 25 (11%) presentaron compromiso de la rete testis, y 74 pacientes (33%) presentaron ambos factores de riesgo antes mencionados;

éste último grupo recibió quimioterapia en base a Carboplatino, mientras que el resto solo observación. Tras una mediana de seguimiento de 34 meses, se documentaron 16 (7%) pacientes con recaída de la enfermedad (15 pacientes que se encontraban en observación y 1 paciente que recibió Carboplatino como tratamiento adyuvante). Las recurrencias ocurrieron a nivel ganglionar retroperitoneal, excepto en un caso que fue a nivel pélvico. La mediana del tamaño de la masa ganglionar fue de 25 mm y la mediana del tiempo a la recurrencia fue 14 meses. La tasa de sobrevida libre de enfermedad a 3 años fue 88.1% (IC 95%, 82.3 - 93.9%) en pacientes que se mantuvieron en observación y 98% (CI 95%, 94 - 100%) en aquellos que recibieron quimioterapia adyuvante. Con este estudio se confirma que un enfoque adaptado al riesgo es efectivo en el tratamiento del TCGT tipo seminoma EC I, sin embargo es necesario factores predictivos más confiables para mejorar la aplicabilidad de este modelo (121). Un estudio prospectivo del Grupo Español de Cáncer de Células Germinales incluyó 744 pacientes con TCGT y tuvo como uno de sus objetivos desarrollar un nomograma a partir de diferentes factores de riesgo asociados de manera independiente a la SLE (edad del paciente, tamaño tumoral, variante histológica, pT, invasión de la rete testis y los niveles séricos preoperatorios de b-HCG) en pacientes con TCGT de bajo grado. Los factores predictivos de recaída fueron: la invasión de la rete testis y el tamaño del tumor (> 4 cm). Los pacientes con TCGT operados y de bajo riesgo (sin ninguno de los 2 factores de riesgo) continuaron en observación y los pacientes de alto riesgo (2 factores de riesgo) recibieron 2 cursos de Carboplatino como quimioterapia adyuvante. Después de una mediana de seguimiento de 80 meses, 63 (11.1%) pacientes presentaron recaída, de los cuales 51/396 (14.8%) pacientes se encontraban en observación y 12/348 (3.2%) habían recibido quimioterapia adyuvante. La SLE a 5 años fue 92.3% (88.3% para los pacientes que se mantuvieron en observación y 96.8% para los pacientes que recibieron quimioterapia,  $p = 0.0001$ ). El tiempo medio de recaída fue de 14 meses. La mayoría de las recidivas se localizaron en el retroperitoneo (86%), con una mediana de tumor de 26 mm. Este estudio confirma que el seguimiento o la observación a largo plazo es una opción eficaz en el manejo del TCGT tipo seminoma EC I con un enfoque adaptado al riesgo. El patrón de recaídas después de la quimioterapia adyuvante es similar al observado después de la observación (122). Otro estudio retrospectivo incluyó 2483 pacientes con TCGT (tipo seminoma puro: 54% de los pacientes) EC I manejados bajo observación luego de la cirugía. De ellos el 13% de los pacientes con TCGT tipo seminoma puro presentó recurrencia de la enfermedad, la mediana del tiempo a la recurrencia fue 14 meses y el 92% de ellas se observaron dentro de los 3 años de seguimiento. La sobrevida específica por enfermedad a los 5 años fue 99% (74).

- En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC IA - IB con factores de riesgo, **se recomienda** Carboplatino 7AUC por 1 o 2 cursos como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EAU) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Recomendación, AHS) (Recomendación, AUGE) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio randomizado incluyó 1477 pacientes con TCGT tipo seminoma puro EC I y buscó comparar el tratamiento adyuvante en base a Carboplatino 7 AUC (573 pacientes) por 1 curso versus RT a dosis de 20 - 30 Gy (904 pacientes). La tasa de sobrevida libre de recurrencia (TSLR) a 5 años fue 94.7% para los pacientes que recibieron QT y 96% para los que recibieron RT. Los pacientes que recibieron Carboplatino 7AUC como mínimo alcanzaron una TSLR a 5 años de 96.1% (IC 95%, 93.4% - 97.7%) comparado con 92.6% (CI 95%, 88% - 95.5%) en aquellos que recibieron menores dosis de QT (HR 0.51, IC 95% 0.24 - 1.07,  $p = 0.08$ ). Hubo una clara reducción en la tasa de recurrencia de TCGT contralateral con el tratamiento de QT (HR: 0.22, IC 95%, 0.05 - 0.95,  $p = 0.03$ ). Estos resultados confirmaron la no inferioridad de la QT adyuvante con respecto a la RT y por tanto se estableció una clara disminución de la tasa de recurrencia en el testículo contralateral con la QT (69). Un estudio retrospectivo incluyó 138 pacientes con TCGT tipo seminoma puro que recibieron Carboplatino 6 AUC por dos cursos como tratamiento adyuvante. La TSLR a 5 años fue 96.8% (IC 95%, 91.6% - 98.8%), 3 pacientes recurrieron a nivel ganglionar retroperitoneal, 1 en la glándula adrenal y 1 presentó recurrencia a nivel cerebral. Cuatro pacientes de los que recurrieron fueron tratados y curados con quimioterapia de rescate. Todos los pacientes que recurrieron presentaron un tumor

de diámetro inicial  $\geq 4$  cm y tenían menos de 34 años de edad. Los pacientes con un factor de riesgo como mínimo ( $n=111$ ) presentaron una alta tasa de recurrencia comparado con una población similar ( $n = 64$ ) tratada con 2 ciclos de EP adyuvante (TSLR a 5 años: 95% versus 100%,  $p = 0.067$ ) (123). Un estudio prospectivo enroló 725 pacientes con TCGT tipo seminoma puro proveniente de 130 instituciones, 256 de ellos continuaron en observación luego de la orquiectomía, 41 pacientes recibieron RT, 362 recibieron Carboplatino 7 AUC por 1 curso y 66 pacientes Carboplatino 7 AUC por 2 cursos. Con una mediana de seguimiento de 30 meses, la sobrevida específica por enfermedad fue 100%, la tasa de recurrencia fue 8.2%, 2.4%, 5% y 1.5% para observación, RT, QT por 1 curso y QT por 2 cursos, respectivamente. La invasión de la rete testis y el tamaño del tumor no estuvieron asociados a la SLP, sin embargo, el sesgo de selección podría haber contribuido a este resultado pues solo menos de una cuarta parte de los pacientes en este subgrupo tenían estos factores. Por lo tanto, la conclusión de este estudio está en línea con otras series que no pudieron confirmar la invasión de la rete testis como factor de riesgo. Un curso de Carboplatino 7 AUC causó recurrencia de la enfermedad en 6.8% de los pacientes con tumor  $>4$  cm y en 9.3% en tumores  $>5$  cm. El modelo de Cox reveló la asociación del tamaño tumoral con la recurrencia de la enfermedad en toda la población de pacientes con TCGT tipo seminoma puro (Índice de riesgo 1.17. IC 95%, 1.03 - 1.33). Este estudio mostró que el único factor asociado a recurrencia de TCGT fue el tamaño tumoral y demostró la baja eficacia para el control de la enfermedad de un curso de Carboplatino 7 AUC al ser comparado con 2 cursos del mismo (124).

3. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC IIA - IIB, **se sugiere** radioterapia a campo para-aórtico e iliaco ipsilateral como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia IV, ESMO) (Recomendación, AHS) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio multicéntrico prospectivo que incluyó 94 pacientes con TCGT tipo seminoma puro EC IIA - IIB recibieron radioterapia a campo para-aórtico e iliaco ipsilateral a una dosis de 30 Gy para EC IIA (66 pacientes) y 36 Gy para estadio IIB (21 pacientes). Tras una mediana de seguimiento de 70 meses se encontraron los siguientes resultados: La SLR a 6 años para EC IIA fue del 95.3% (IC 95%, 88.9% - 100%) y para el EC IIB fue del 88.9% (IC 95%, 74 - 100%). Los efectos adversos fueron: náusea grado III (8%) para el EC IIA y náusea y diarrea grado III (10%) para el EC IIB. La radioterapia para este grupo de pacientes logró un excelente control del tumor con una tasa baja de toxicidad aguda y sin toxicidad tardía (87). Una revisión sistemática y un metanálisis de los pacientes con TCGT EC IIA y IIB que recibieron radioterapia a campo para-aórtico e iliaco ipsilateral (Dosis  $\geq 30$  versus  $< 30$  Gy) o BEP/EP como regímenes de quimioterapia fue realizada en base a estudios publicados luego del año 1990 en Medline, Embase databases y luego del año 1994 en ASCO (GU), ESMO, AUA, y ASTRO. Se encontraron 13 estudios (4 estudios prospectivos y 9 estudios retrospectivos) que sumaron 607 pacientes que recibieron RT y 283 pacientes que recibieron QT. La tasa de recaída agrupada fue similar en ambos grupos de pacientes (RT: 0.11, IC 95% 0.08–0.14 y QT: 0.08, IC 95% 0.01–0.15). Sin embargo, en el análisis de sensibilidad la tasa de recaída agrupada en EC IIB para el grupo que recibió RT fue 0.12 (IC 95%, 0.06–0.17) y para el que recibió QT fue 0.05 (IC 95%, 0–0.11). Los efectos adversos tardíos y la incidencia de segundas neoplasias fueron más frecuentemente reportados en el grupo que recibió RT. La incidencia de segundas neoplasias no testiculares fue 0.04 (IC 95%, 0.01–0.02) en el grupo de pacientes que recibieron RT y 0.02 (IC 95% 0.003–0.04) en el grupo que recibieron QT. A pesar que la RT y la QT se presentan como dos opciones de manejo para pacientes con TCGT tipo seminoma puro EC IIA y IIB, en el grupo de pacientes con EC IIB se encontró una tendencia a favor de la QT con una menor incidencia de efectos secundarios y tasa de recaída agrupada (90).

4. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC IIA - IIB, **se recomienda** BEP por 3 cursos o EP por 4 cursos como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia IV, ESMO) (Recomendación, AHS) (Recomendación, AUGÉ) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio prospectivo observacional que incluyó 72 pacientes con TCGT tipo seminoma puro orquiectomizados EC IIA (18 pacientes) y IIB (54 pacientes) recibieron quimioterapia basada en 4 ciclos de EP o 3 ciclos de BEP tuvo como objetivo evaluar la eficacia y toxicidad a largo plazo del tratamiento. El 83% de pacientes alcanzaron una respuesta completa y el 17% logró una respuesta parcial con masa residual. Con una mediana de seguimiento de 71.5 meses, 6 pacientes con EC IIB recayeron y 1 paciente falleció por progresión de enfermedad, además 3 fallecieron por causas no relacionadas a la neoplasia. La SLP estimada a 5 años de los pacientes con EC IIA y IIB fueron 100% y 87% (IC 95%, 77.5% - 97%), respectivamente. Las tasas de SG y SLP a 5 años para todo el grupo de pacientes fueron 90% (IC 95%, 82% - 98%) y 95% (IC 95%, 89% - 100%), respectivamente. Se observaron severa granulocitopenia y trombocitopenia en ocho y dos pacientes, respectivamente y moderada a leve emesis, estomatitis y diarrea. Por tanto, la quimioterapia es un tratamiento altamente eficaz y bien tolerado en pacientes con TCGT tipo seminoma puro EC IIA y IIB que podría evitar algunos de los efectos tardíos graves de la radioterapia (125). Un estudio retrospectivo que incluyó 106 pacientes (EC IIA: 83 pacientes, EC IIB: 19 pacientes y EC IIC: 4 pacientes) con TCGT tipo seminoma EC II orquiectomizados tuvo como objetivo revisar la efectividad y la toxicidad de los diferentes opciones de tratamientos. Los pacientes en estudio tuvieron una mediana de edad al diagnóstico de 36 años (rango: 19-71), la mediana de seguimiento fue de 21 años (1.2 - 42 años), 89 pacientes fueron tratados con RT sola como tratamiento adyuvante, 13 pacientes recibieron QT y RT y 4 pacientes recibieron QT solamente. El tratamiento fue bien tolerado, la toxicidad en la mayoría de los casos fue por RT. La SG específica a 5 años fue 96% para todo el grupo de pacientes, la SLR a los 5 años fue de 94%, 72.5% y 75% para los EC IIA, IIB y IIC respectivamente. Neoplasias secundarias fueron diagnosticados en 4 (3.7%) pacientes durante el seguimiento. Este estudio concluye que los pacientes con EC IIA son beneficiados de RT, la RT o la QT debe ofrecerse en los casos de pacientes con EC IIB y la quimioterapia es el tratamiento de elección para los pacientes con EC IIC. (126)

5. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC IIC - III de bajo riesgo, **se recomienda** BEP por 3 cursos o EP por 4 cursos como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Nivel de evidencia II, ESMO) (Recomendación, AHS) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio prospectivo, randomizado, multicéntrico del consejo de investigación médico del Reino Unido, condujo un estudio en pacientes con diagnóstico de TCGT de tipo seminoma puro metastásicos. Se les randomizó a dos brazos, uno a recibir solo un ciclo de Carboplatino o a recibir 4 ciclos de EP. Un total de 130 pacientes fueron randomizados. El estudio fue diseñado como de equivalencia, aunque se aceptó una diferencia del 10-15% en sobrevida libre de progresión a 3 años en el brazo de Carboplatino; inicialmente se requería reclutar una población de 250 pacientes. El estudio se cerró al reclutar 130 pacientes que habían sido randomizados siguiendo las recomendaciones de un comité control independiente. Con una media de seguimiento de 4.5 años, el 85% de los pacientes tuvieron un seguimiento de por lo menos 3 años, a este momento 19 pacientes habían fallecido. La tasa estimada de SLP a 3 años fue de 71% (IC 95%, 60%-82%) en los pacientes del brazo de Carboplatino, y 81% (71%-90%) en aquellos que recibieron EP, el IC al 95% para la diferencia en SLP a 3 años fue de -6% a +19%. El HR fue de 0.64 (IC 95%, 0.32 - 1.28) favoreciendo a EP, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. La tasa de SG a 3 años fue de 84% (75% - 92%) en aquellos que recibieron Carboplatino y 89% (81% - 96%) en aquellos que recibieron EP. El HR para SG fue de 0.85 (IC 95%, 0.35 - 2.10, p=0.73). En conclusión, a pesar de no haber diferencias estadísticamente significativas probablemente por el tamaño muestral, el tratamiento de quimioterapia estándar debe estar basado en Cisplatino y sus combinaciones (127).

6. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC IIC - III de riesgo intermedio, **se recomienda** BEP por 4 cursos como una opción de manejo.

**(Categoría 1, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO) (Recomendación, AHS) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio prospectivo, multicéntrico randomizado fase 3 (EORTC 30983) reclutó 337 pacientes con diagnóstico de TCGT metastásico de riesgo intermedio que fueron randomizados a recibir T-BEP (Paclitaxel, Bleomicina, Etopósido y Cisplatino) o BEP (Bleomicina, Etopósido y Cisplatino). Un total de 169 pacientes fueron tratados con BEP, y 168 pacientes fueron tratados con T-BEP. Trece pacientes en ambos brazos fueron inelegibles, principalmente porque fueron de buen pronóstico (8 pacientes recibieron BEP y 6 pacientes T-BEP) o de pobre riesgo (un paciente con BEP y 4 pacientes T-BEP). La tasa de SLP a 3 años fue 79.4% en el grupo de T-BEP versus 71.1% en el grupo de BEP. (HR 0.73; IC, 0.47 - 1.13; p=0.153). La SLP a 3 años de todos los pacientes elegibles fue 82.7% versus 70.1%, respectivamente (HR 0.60; IC; 0.37 - 0.97) y fue estadísticamente significativo (p= 0.03). La sobrevida global no fue estadísticamente significativo. En conclusión, se ha intentado buscar otras opciones de tratamiento diferentes al BEP como es el T-BEP, sin embargo no se han encontrado diferencias estadísticas significativas con el tratamiento estándar que sigue siendo el BEP, también en este grupo de pacientes (103).

7. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC IIC - III de riesgo intermedio en quienes está contraindicado el uso de bleomicina, **se sugiere** VIP por 4 cursos como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO) (Nivel de evidencia II, ESMO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio prospectivo, multicéntrico, S-9 del grupo de estudio oncológico genito-urinario francés (GETUG) se reclutaron 132 pacientes con diagnóstico de TCGT tipo seminoma puro metastásico, se les clasificó según la clasificación de la IGCCCG; los pacientes con riesgo favorable fueron tratados con EP (Etopósido, Cisplatino) por 4 ciclos. Los pacientes con riesgo intermedio fueron tratados con 4 ciclos de VIP (Cisplatino, Etopósido e Ifosfamida). La media de seguimiento fue de 4.5 años, (rango 0.4 - 11.6 años). De los 108 pacientes (82%) con riesgo favorable quienes recibieron EP, toxicidad grado 3-4 incluye neutropenia (47%), neutropenia febril (12%). De los 24 pacientes (18%) riesgo intermedio quienes recibieron VIP y estimulante de factor colonias, toxicidad grado 3-4 incluye neutropenia (36%), neutropenia febril (23%), trombocitopenia (23%), anemia (23%), y muerte relacionada a toxicidad (n=1, 4%). La sobrevida libre de progresión a 3 años fue de 93% (rango 85-97%) en el grupo de riesgo favorable y 83% (rango 67-95%), respectivamente (p< 0.0005). Solo 4 pacientes fallecieron por enfermedad o tratamiento. En conclusión, el tratamiento basado en el riesgo para seminoma puro conlleva a un excelente resultado en SG a 3 años del 96% y pone de manifiesto al VIP como opción de tratamiento(97).

**ii. Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro orquiectomizado posterior a quimioterapia**

8. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC II - III sin enfermedad residual o con una masa residual  $\leq$  de 3 cm, AFP y b-HCG normales posterior a quimioterapia, **se recomienda** vigilancia activa. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio prospectivo en el cual se reclutaron 55 pacientes con diagnóstico de TCGT de tipo seminoma con masa residual posterior a quimioterapia evidenciada por tomografía computarizada, las masas residuales fueron definidas radiológicamente como menor o mayor de 3 cm y bien definido o mal definido. Todos los pacientes fueron a tratamiento quirúrgico con resección de toda la masa residual, de los ganglios alrededor o biopsias del tejido circundante. De los 55 pacientes, 32 (58%) se les reseco las masas y 23 (42%) fueron a múltiples biopsias. De los 27 pacientes post quimioterapia con masas igual o mayor a 3cm en tomografía, 8

(30%) tenían tumor residual (seminoma en 6 y teratoma en 2), sin embargo tejido necrótico fue encontrado en los otros 28 pacientes con masas menores a 3 cm. En un 78% de los pacientes con masas bien definidas en tomografía fueron resecaadas, mientras que solo se pudo resecar en un 48% de los pacientes con las masas mal definidas. De los 8 pacientes con histología positiva, 6 pacientes permanecieron vivos y libres de enfermedad luego de la resección completa de la masa de más 3 cm y bien definida en tomografía con histología con tumor viable; 2 pacientes con masas mal definidas fallecieron luego de la biopsia positiva a seminoma residual a pesar de tratamiento de rescate. Otros 3 pacientes a quienes se les realizó la resección completa de las masas con resultado de tejido necrótico, posteriormente presentaron recurrencia a distancia y fallecieron. La media de seguimiento fue de 47 meses (rango 5-153 meses). En conclusión, pacientes con diagnóstico de TCG de tipo seminoma puro avanzado que presentan masa residual menos de 3 cm posterior a quimioterapia, no se benefician de tratamiento quirúrgico (128).

9. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC II - III con una masa residual > de 3 cm, AFP y b-HCG normales posterior a quimioterapia y/o PET - CT negativo, **se sugiere** vigilancia activa como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Se realizó un estudio prospectivo que incluyó 51 pacientes con TCGT tipo seminoma puro con enfermedad residual posterior a quimioterapia, las masas residuales fueron medidas por tomografía computarizadas y luego se sometieron a una prueba de PET - CT, correlacionando el tamaño de las lesiones residuales ( $>$  o  $\leq$  3 cm) a ausencia o presencia de tumor viable. Los 19 casos con tumores residuales de  $>$  3 cm y 35 (95%) de 37 con tumoraciones residuales  $\leq$  3 cm se predijeron correctamente por PET - CT. La especificidad, la sensibilidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo del PET- CT fue 100% (IC del 95%, 92% - 100%), 80% (IC 95%, 44% - 95%), 100% y 96%, respectivamente versus 74% (IC 95%, 58% - 85%), 70% (95% CI, 34% - 90%), 37% y 92%, respectivamente para la Tomografía computarizada en la discriminación del tumor residual según el tamaño ( $>$  o  $\leq$  3 cm). En pacientes con lesiones residuales  $>$  de 3 cm, la cirugía se puede omitir de manera segura, si las PET-CT son negativas, sin embargo si el PET-CT es positivo debe considerarse que la tumoración es viable y debe ser resecado (45). El consenso de expertos de la Guía NCCN, 2019 recomienda la vigilancia activa en pacientes con TCGT tipo seminoma puro EC II - III con una masa residual  $>$  de 3 cm y PET-CT negativo. El alto valor predictivo positivo y negativo del PET - CT para un tumor viable luego de las 6 semanas de finalizada la quimioterapia apoyan la indicación de esta recomendación (3).

10. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC II - III con una masa residual  $>$  de 3 cm, AFP y b-HCG normales posterior a quimioterapia y PET- CT positivo, **se recomienda** resección de la masa residual o biopsia de la tumoración como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, AHS) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En TCGT tipo seminoma puro avanzado, el manejo de la enfermedad residual luego de la quimioterapia es controversial. Algunos centros realizan de manera rutinaria la cirugía para lesiones  $\geq$  3 cm de diámetro, otros recomiendan la cirugía únicamente si la enfermedad residual no se reduce o muestra un crecimiento uniforme. En un estudio prospectivo se investigó si el PET - CT puede mejorar la predicción de tumores viables en enfermedad residual de los tumores seminomatosos después de la quimioterapia. 54 pacientes de 8 centros con TCGT tipo seminoma avanzado y una masa residual documentada por TAC después de la quimioterapia fueron incluidos en el estudio. Después del PET-CT, los pacientes se sometieron a cirugía o continuaron con vigilancia activa. En el seguimiento, las lesiones se consideraron no viables cuando hubo una reducción del tumor inequívoco, o cuando la lesión se mantuvo morfológicamente estable durante al menos 24 meses. Se asumió que cualquier lesión en crecimiento era maligna. Los resultados del PET se compararon con la discriminación por TAC ( $<$  o  $\geq$  3 cm) de las masas residuales. 52 PET - CT fueron evaluables después de la quimioterapia,

se encontraron 74 masas residuales documentadas por TAC que varían en tamaño de 1 a 11 cm (mediana, 2.2 cm), la enfermedad viable se confirmó histológicamente en 13 lesiones o mediante TAC de seguimiento en 61 lesiones, 4/47 lesiones < 3 cm y 11/27 lesiones  $\geq$  3 cm fueron viables. El PET-CT fue verdadero positivo en una lesión < 3 cm y en 11 lesiones  $\geq$  3 cm, falso negativo en tres lesiones < 3 cm, y verdadero negativo en 59 lesiones (43 lesiones < 3 cm). Ningún PET - CT fue falso positivo, la sensibilidad y la especificidad fue del 73% (IC 95%, 44-88%) y del 73% (59-83%), respectivamente para TAC (< o  $\geq$  3 cm); y 80% (51-95%), y 100% (93-100%), respectivamente, para PET - CT (especificidad,  $p < 0.001$ ) (129,130). Por tanto, la enfermedad residual en estos pacientes puede medirse con PET - CT, sin embargo hay que considerar la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN y el tamaño de la tumoración residual, dando un mayor beneficio en lesiones  $\geq$  3 cm, para considerar cirugía o no. El panel de expertos de la NCCN recomiendan que los pacientes con TCGT tipo seminoma puro con enfermedad RTP al debut y masa residual > de 3 cm y PET - CT positivo posterior a QT deben ser sometidos a resección de la masa residual.

11. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC II - III con PET - CT positivo posterior a quimioterapia y resección completa de masa residual con enfermedad viable, **se recomienda** quimioterapia adyuvante por 2 cursos como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El panel de expertos de la NCCN recomiendan 2 cursos adicionales de una nueva línea de quimioterapia si el paciente con TCGT tipo seminoma puro fue sometido a resección completa de la masa residual y sustenta la evidencia basado en los esquemas de 2 línea de tratamiento sistémico. Un estudio Fase II evaluó el uso de TIP como esquema de rescate en paciente con tumor de células germinales, que fallaron al BEP como primera línea de tratamiento. La tasa de respuesta fue de 60%, 95% CI (44-75%), la sobrevida a 1 año fue de 70% (56-84%) y una sobrevida libre de falla fue de 36% (22-50%). Se presentó leucopenia Grado 2 y 3 en el 64% de los pacientes, neutropenia en el 70% y plaquetopenia en 35% de los pacientes. Otro estudio Fase I/II evaluó dosis, toxicidad y eficacia del esquema TIP como tratamiento de rescate en pacientes con recurrencia en pacientes con tumor de células germinales. La tasa de respuesta fue de 80% (24 pacientes). Once pacientes que tuvieron marcadores tumorales negativos luego de la quimioterapia fueron a resección de tejido residual, con tejido necrótico en 10 y uno con teratoma maduro. 73% permanecieron con respuesta a tratamiento a los 33 meses de seguimiento. La mielosupresión fue la toxicidad más común, dos pacientes tuvieron neurotoxicidad grado 3. (131,132). En un estudio prospectivo evaluó 135 paciente con TCG metastásico, que recibieron tratamiento con Cisplatino y Etopósido, a los cuales se les propuso Vinblastina, Ifosfamida y Cisplatino (VeIP) como segunda línea de tratamiento. El estado libre de enfermedad fue de 67 pacientes (49.6%), a 6 años de seguimiento. la SG fue de 42 pacientes (32%) a 6 años de seguimiento. Ninguno de los 32 pacientes con tumor germinal no seminoma extragonadal fueron libre de enfermedad. Se demostró que el VeIP produce remisiones completas durables (133). En un estudio prospectivo multicéntrico fase II GETUG, se evaluó 37 pacientes con tumor de células germinales con recurrencia de enfermedad, con factores de buen pronóstico como que sean primario testiculares y con respuesta completa a primera línea de tratamiento. Con una media de seguimiento de 53 meses, con una sobrevida global a 2 años de 73% (57-84%). Tasa de sobrevida libre de progresión de 51% (35-66%). La mielosupresión fue la reacción adversa más frecuente, incluyendo neutropenia febril en 8 (22%) pacientes y 18 (50%) pacientes necesitaron transfusión de plaquetas. (134).

12. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC II - III con PET - CT positivo posterior a quimioterapia y resección de masa residual con enfermedad no viable, **se recomienda** vigilancia activa. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo en los que se recolectó data de 538

pacientes con TCGT los cuales fueron a DGRT post quimioterapia entre los años 1989-2013, con hallazgos patológicos de necrosis/fibrosis. Con algunas excepciones la DGRT luego del año de 1999 fueron realizadas con cirugía bilateral. Los pacientes tuvieron una edad media de 32 años (25-38 años), la mayoría de pacientes (397/547, 73%) eran clasificados según la IGCCCG de riesgo favorable, con no diferencia significativa en la clasificación de riesgo antes y después de 1999 ( $p=0.55$ ). Seguimiento medio fue de 7.3 años (3.2-12.3 años). La sobrevida de recurrencia y la sobrevida global a 5 años fue de 94% y 96%, respectivamente. 36 pacientes presentaron recurrencia de enfermedad, la mayoría de estos fueron a distancia o lejos de la zona retroperitoneal. Los procedimientos realizados luego de 1999 y la presencia de carcinoma de células embrionales en la histología primaria se asociaron con mejoría de la sobrevida libre de recurrencia en el análisis multivariado ( $p<0.01$ ). En conclusión la recurrencia de enfermedad en pacientes con enfermedad no viable luego de la DGRT en un evento raro (135).

## B. Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado

### i. Tratamiento primario del Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado

13. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC I sin factores de riesgo, **se recomienda** vigilancia activa como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El panel de la NCCN recomienda tratar a un paciente con TCGT tipo no seminoma orquiectomizado EC I de acuerdo a la presencia o ausencia de factores de riesgo asociados a recurrencia de la enfermedad (Infiltración linfovascular, invasión del cordón espermático o invasión del escroto). Sin embargo aún es controversial, pues se mantiene como una opción de manejo la vigilancia activa en ambos grupos de pacientes. Un estudio descriptivo que incluyó 382 pacientes con TCGT tipo no seminoma EC I orquiectomizados fueron tratados con quimioterapia adyuvante en aquellos que presentaron factores de riesgo para recurrencia y otros continuaron con vigilancia activa. De los 234 pacientes que continuaron con vigilancia activa, 71 (30%) presentaron recurrencias, 6 murieron por TCG y 3 desarrollaron un 2<sup>a</sup> cáncer testicular. De los 148 pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante, 6 (4%) tuvieron recaídas y 2 (1,4%) murieron por TCG. Como consecuencia, la tasa de recurrencia de los pacientes que continuaron con vigilancia disminuyó de 36% a 27% después de la introducción del tratamiento adyuvante (136). Un estudio de cohortes incluyó 371 pacientes con TCGT tipo no seminoma EC I manejados con vigilancia activa luego de la orquiectomía. Se determinaron las tasas de recurrencia, el tiempo hasta la recaída, los factores de riesgo de recurrencia, la sobrevida específica de la enfermedad y la sobrevida en general. Para el análisis por período de tiempo, los pacientes fueron divididos en dos cohortes por fecha de diagnóstico: cohorte inicial, 1981-1992 ( $n = 157$ ), y cohorte reciente, 1993-2005 ( $n = 214$ ). Con una mediana de seguimiento de 6.3 años, 104 (28%) pacientes recayeron, el tiempo medio de recurrencia fue 7 meses. La invasión linfovascular ( $p < 0.0001$ ) y el carcinoma embrionario puro ( $p=0.02$ ) fueron factores independientes predictivos de recurrencia; 125 pacientes (33,7%) fueron designados como de alto riesgo en función a la presencia de uno o de ambos factores de riesgo para recurrencia. En la cohorte inicial, 66 de 157 pacientes (42,0%) tuvieron un riesgo alto y 36 de 66 (54,5%) recayeron frente a 17 de 91 pacientes de bajo riesgo (18,7%) ( $p < 0,0001$ ). En la cohorte reciente, 59 de 214 pacientes (27,6%) tuvieron riesgo alto y 29 de 59 tuvieron recurrencia (49,2%) versus 22 de 155 pacientes de riesgo bajo (14,2%) ( $p < 0.0001$ ). Tres pacientes (0,8%) murieron de cáncer de testículo. La sobrevida específica estimada a la enfermedad a los 5 años fue del 99,3% en el grupo inicial y del 98,9% en la cohorte reciente (137). En otro estudio descriptivo se incluyeron 1226 pacientes con TCGT tipo no seminoma EC I que luego de ser orquiectomizados continuaron con vigilancia activa. La tasa de recaída después de la orquiectomía sola fue del 30,6% a los 5 años. La presencia de invasión linfovascular junto a carcinoma embrionario e invasión de rete testis en el testículo primario identificó un grupo con un riesgo de recaída del 50%. En pacientes que no presentaron factores de riesgo, el riesgo de recaída fue del 12%. El 80% de las recaídas se diagnosticaron en el primer año después de la orquiectomía. El tiempo medio de recaída fue

de 5 meses. Las recaídas tempranas se detectaron principalmente por el aumento de los marcadores tumorales, y las recaídas tardías se detectaron mediante tomografías computarizadas. Las recaídas después de 5 años se observaron en el 0,5% de toda la cohorte. La mayoría de las recaídas (94.4%) pertenecían al grupo de buen pronóstico según la clasificación Internacional del Grupo de colaboración de Tumor de células germinales. La sobrevida específica de la enfermedad a los 15 años fue del 99,1% (138). Por tanto, la vigilancia activa para pacientes con TCGT tipo no seminoma EC I es un enfoque seguro a pesar de la tasa de recaída en un pequeño grupo de pacientes, pues la tasa de sobrevida global en ambos grupos supera el 95%.

14. En pacientes con tumor de células germinales testicular teratoma puro EC I con factores de riesgo, **se sugiere** disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa como una opción de manejo. **(Nivel de evidencia III, ESMO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo que incluyó 320 pacientes con tumor tipo teratoma con transformación maligna tuvo como sitios primarios: el testículo (287, 89.7%), el retroperitoneo (17, 5.3%) y el mediastino (16, 5%). 167 pacientes tuvieron como histología del tumor primario al teratoma con transformación maligna (TTM), 130 pacientes fueron diagnosticados sincrónicamente de TCGT y TTM y 37 pacientes tuvieron una biopsia por enfermedad metastásica con TCG. Cuarenta y nueve (16.8%) pacientes presentaron EC I, los restantes tuvieron compromiso metastásico: bajo riesgo (123, 42.3%), riesgo intermedio (42, 14.4%) y alto riesgo (77, 26.5%) según la clasificación IGCCCG. Ciento cincuenta y nueve (49.7%) pacientes con TCG recibieron quimioterapia, 14 (4.4%) pacientes con TTM recibieron quimioterapia, mientras que 147 (45.9%) pacientes fueron sometidos solo a cirugía. De los pacientes que recibieron quimioterapia, 37 (11.7%) pacientes la recibieron luego de la cirugía (18 con TCG, 18 con TTM y 1 caso no fue reportado). Luego de una mediana de seguimiento de 25.1 meses, 167 (52.2%) pacientes recurrieron tras el tratamiento primario y 104 (32.5%) fallecieron. La cirugía posterior a quimioterapia se realizó en 143 (44.7%) pacientes y se observó un impacto negativo de la presencia de TTM en masas residuales independientemente de los componentes residuales ( $p = 0.037$ ) No se observó un impacto en la SG en pacientes operados con quimioterapia adyuvante ( $HR = 1.00$ , IC 95%, 0.55-1.82,  $p = 1.00$ ). La presencia de TTM tuvo un impacto negativo en la SG, independientemente del EC y del riesgo en el caso de pacientes con enfermedad metastásica. La SG a 5 años para pacientes con EC I fue de 83.4% (IC 95%, 61.3 - 93.5%) y de 69.8% (IC 95%: 57.3 - 79.3), 49,1% (IC 95%: 27.7 - 67.4%) y 47,9% (IC 95%, 34,4 - 60,2) para los pacientes bajo, intermedio y riesgo alto, respectivamente. La presencia de TTM después del tratamiento primario para los pacientes con TCG se asoció a una SG inferior ( $HR = 1.94$ , IC 95%, 1.18-3.19,  $p = 0.009$ ), y la SG fue aún menor cuando la recurrencia de TTM en TCG se dio pasado los 2 años. (139). La guía Europea ESMO, 2018 recomienda la disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa en pacientes con teratoma puro de tipo transformación somática maligna EC I y su evidencia se basa en el estudio de Giannatempo, 2018; quien demostró que el 35.7% de los 28 pacientes con EC I que tuvieron DGRT ocultaban células tumorales viables.

15. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC I - IIB con o sin factores de riesgo, **se recomienda** disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio retrospectivo, de un solo centro, se recolectó la data de 322 pacientes con diagnóstico de TCGT no seminoma EC I, a los cuales se les trató con DGRT, sin quimioterapia adyuvante. La media de seguimiento fue de 17 años. Cincuenta pacientes recurrieron (46 en <2 años y solos 4 (1.2%)> 2 años). La incidencia de recurrencia a 10 años fue de 15.2%. En el análisis multivariado los predictores de recurrencia fueron pN+, pT>1, y la presencia de invasión vascular. Sin embargo, la habilidad de discriminación del modelo fue modesto, solo el 9% y 3% de los pacientes tenían una probabilidad de predicción de recurrencia

del >30% y >50%, respectivamente. En conclusión, la DGRT sola puede prevenir la recurrencia en un 85% de los pacientes y minimizando las recurrencias tardías a 1.2%. La mayoría de los pacientes puede evitar la toxicidad inmediata o tardía de la quimioterapia (140). En un estudio prospectivo, multicéntrico, reclutó 187 pacientes, los cuales se les realizó DGRT más 2 ciclos de quimioterapia (brazo A) o 3-4 ciclos de quimioterapia (brazo B). 109 pacientes fueron a DGRT y 78 a quimioterapia adyuvante. Dos quimioterapias diferentes se administraron BEP y CEB. En el brazo A, 12% tenía EC I, 70% EC IIA/B y 18% EC IIC/III. En el brazo B, 67% alcanzó respuesta completa con quimioterapia sola, 33% requirió una DGRT de rescate. Luego de una media de seguimiento de 36 meses, 7% en el brazo A y 11% en el brazo B recurrieron. Dos pacientes fallecieron por complicaciones a la quimioterapia. Las complicaciones quirúrgicas fueron de 12% en el brazo A y 27% de las 26 DGRT post-quimioterapia (9% en el brazo B). Pérdida de la eyaculación ocurrió en 32% en el brazo A y 16% en el brazo B. Toxicidad aguda a la quimioterapia fue mucho más alta en el brazo de quimioterapia adyuvante. En conclusión, este estudio recomienda la DGRT, la quimioterapia puede evitar en los EC I, dos ciclos de quimioterapia son menos tóxicos que 3 o 4 ciclos, el procedimiento quirúrgico en primera instancia está asociado con menos complicaciones comparado con la cirugía post quimioterapia, y con los procedimientos quirúrgicos modernos, la eyaculación se puede preservar en la mayoría de los pacientes. No se encontraron diferencias significativas en calidad de vida o en el resultado de los pacientes entre los grupos de tratamiento, sugiriendo que la quimioterapia no es superior al tratamiento quirúrgico (91).

16. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC I con o sin factores de riesgo, **se recomienda** BEP por 1 o 2 cursos como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA) (Nivel de evidencia III, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio prospectivo del Reino Unido del consejo médico de investigación (MRC) de 114 pacientes con diagnóstico de TCGT de tipo no seminoma EC I con factores de riesgo que recibieron 2 cursos de BEP posterior a cirugía, luego de una media de seguimiento de 4 años se encontraron los siguientes resultados: 2 recurrencias, 1 paciente aun vivo con enfermedad activa y el otro fallecido. Las evaluaciones pre y post tratamiento de fertilidad, función pulmonar y audiometría no presentaron cambios clínicos significativos. En conclusión, en los 114 pacientes con TCGT EC I de alto riesgo para recurrencia a los cuales se les trató con 2 ciclos de BEP, se presentaron 2 recurrencias de enfermedad. El tratamiento con quimioterapia adyuvante en base a 2 cursos de BEP tiene muy pocas toxicidades a largo tiempo, ofreciendo una alternativa efectiva a la vigilancia activa o a la DGRT seguida de vigilancia activa y podría ser preferido para algunos pacientes (141). En un estudio prospectivo, multicéntrico, del proyecto Sueco y Noruego de cáncer testicular (SWENOTECA), se reclutaron 745 pacientes con diagnóstico de TCGT no seminoma EC I, si el paciente presentaba invasión vascular tumoral (IVT), se recomendó quimioterapia adyuvante con BEP, en cambio, si el tumor era negativo para IVT dichos pacientes podían elegir quimioterapia adyuvante o vigilancia activa. Con una media de seguimiento de 4.7 años, se presentaron 51 recurrencias. De los pacientes con IVT (+) en vigilancia activa, el 41.7% recurrieron, mientras que los pacientes con IVT (-) solo el 13.2%. Luego de un ciclo de BEP, 3.2% de los pacientes con IVT (+) y 1.3% de los pacientes con IVT (-) recurrieron. La toxicidad del BEP fue baja. Ocho pacientes fallecieron, ninguno falleció por enfermedad progresiva. En conclusión, un curso de BEP reduce en un 90% las recurrencias en los pacientes con TCGT no seminoma EC I con IVT (+) o IVT (-) y puede ser una nueva opción como tratamiento inicial para todos los pacientes con TCGT no seminoma EC I. Un curso de BEP para IVT (+) reduce la carga total de pacientes para quimioterapia comparado con vigilancia activa. SWENOTECA recomienda un curso de BEP como tratamiento estándar para TCGT no seminoma EC I, sin embargo la vigilancia activa y un curso de BEP son opciones para pacientes con TCGT no seminoma EC I con IVT (-) (86).

17. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIA - IIB con marcadores tumorales negativos, **se recomienda** BEP por 3 cursos o EP por 4

cursos como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio no randomizado, se reclutó 252 pacientes con diagnóstico de TCGT de tipo no seminoma EC IIA y IIB, de los cuales 136 pacientes fueron a DGRT y 116 recibieron EP como adyuvancia. Proporcionalmente más pacientes recibieron quimioterapia en el tiempo (22% en 1989 a 1993 vs 68% en 1999 a 2002) y la tasa de sobrevida libre de recurrencia mejoró de 84% (1989 a 1998) a 98% (1998 a 2002,  $p=0.004$ ), sin incrementar la proporción de los pacientes que recibieron quimioterapia (70% vs 79%,  $p=0.16$ ). Al incrementar la selección de pacientes con factores adversos para quimioterapia adyuvante, la tasa de sobrevida libre de recurrencia luego de la DGRT mejoró de 78% a 100% ( $p=0.019$ ), pero la tasa de EC II patológico y el teratoma retroperitoneal no se vio afectado. La histología retroperitoneal y la sobrevida libre de recurrencia no sufrió cambios en el tiempo para los pacientes en quimioterapia. La quimioterapia adyuvante estuvo asociada con mejoría en tasa de sobrevida libre de recurrencia comparada con la DGRT (98% vs 79%,  $p<0.001$ ), pero la sobrevida específica a enfermedad no presentó diferencias significativas (100% vs 98%,  $p=0.3$ ). En conclusión, la selección de pacientes por medio de factores adversos, han mejorado significativamente el resultado de los pacientes con EC IIA y IIB, sin incremento sustancial de los pacientes expuestos a quimioterapia (92).

18. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IS - IIA S1 - IIB S1 - IIC - IIIA de bajo riesgo, **se recomienda** BEP por 3 cursos o EP por 4 cursos como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, AHS) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio randomizado, multicéntrico del grupo de cáncer testicular del EORTC y MRC, se reclutó 812 pacientes con diagnóstico de TCGT con buen pronóstico, el estudio fue diseñado para un estudio de factores 2 x 2. Los 812 pacientes fueron randomizados a recibir 3 o 4 ciclos de BEP, y de estos, 681 fueron asignados a recibir el esquema en 5 o 3 días. La SLP a 2 años fue 90.4% en 3 ciclos y 89.4% en 4 cursos. La diferencia en SLP entre 3 y 4 cursos fue 1%. La SLP a 2 años entre el régimen de 5 días vs el de 3 días fue de 88.8% y 89.7%, respectivamente. La toxicidad hematológica y no hematológica fue similar. La calidad de vida se mantuvo mejor en el grupo de 3 vs. 4 cursos; no hubo diferencias entre los regímenes de 3 y 5 días. En conclusión, el régimen con 3 ciclos de BEP, es terapia suficiente para pacientes con buen pronóstico o de bajo riesgo (96). En un estudio retrospectivo, se recolectó la data de 289 pacientes con diagnóstico de TCGT de buen pronóstico que recibieron EP por 4 cursos. Dosecientos ochenta y seis pacientes (98%) de los 289 alcanzaron respuesta completa, 269 (93%) respondieron solo a la quimioterapia y 13 (5%) respondieron a quimioterapia y resección quirúrgica de la enfermedad viable (TCGT otro que no fuera teratoma maduro). Dieciséis (6%) pacientes recurrieron y 9 (3%) pacientes fallecieron por enfermedad con una media de seguimiento de 7.7 años (rango 0.4 - 21.1 años). En 62 pacientes de 202 (30%) con TCGT no seminoma se encontró teratoma o TCG viable postquimioterapia. En conclusión, 4 ciclos de EP es una terapia altamente efectiva para pacientes con TCGT no seminoma de buen pronóstico o bajo riesgo con una alta tasa de cura y baja tasa de recurrencia y poca evidencia de recurrencia tardía (142).

19. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIIB de riesgo intermedio, **se recomienda** BEP por 4 cursos como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, EUA) (Nivel de evidencia II, ESMO) (Recomendación, AHS) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio randomizado, multicéntrico del grupo de estudio GETUG, reclutó 185 pacientes con diagnóstico de TCGT no seminomatoso metastásico de pronóstico intermedio y pobre, y se les randomizó a 4 ciclos de BEP o 4 a 6 ciclos de CISCA/VB

(Ciclofosfamida 400 mg/m<sup>2</sup> día 1-2, Doxorubicina 35 mg/m<sup>2</sup> día 1-2, Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> día 3/ Vinblastina 2.5 mg/m<sup>2</sup> día 1-5, Bleomicina 25 mg/m<sup>2</sup> día 1-5). De los 185 pacientes, las respuestas favorables no fueron diferentes entre los dos brazos: 49 en el brazo de CISCA/VB (56%, IC 95%, 45% - 66%), 57 en el brazo de BEP (65%, IC 95%, 55% - 75%). El brazo de CISCA/VB fue más tóxico, en especial a nivel hematológico y de mucosas, que el brazo de BEP. La tasa de supervivencia libre de eventos a 5 años fue de 37% (IC 95%, 27% - 47%) y 47% (IC 95%, 37%-57%) en los brazos de CISCA/VB y BEP, respectivamente (HR=0.76; IC 95%, 0.52 - 1.11, p=0.15). Con una media de seguimiento de 7.8 años, la supervivencia global a 5 años fue de 59%, (IC 95%, 47%-67%) y 69% (IC 95%, 58% - 77%) en los brazos de CISCA/VB y BEP, respectivamente (HR 0.73; IC 95%, 0.46 - 1.18 ; p=0.24). En conclusión, hay una equivalencia en eficacia, pero por mayor toxicidad, el estándar de tratamiento es BEP por 4 ciclos para los pacientes con riesgo intermedio y pobre (104).

20. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIIB de riesgo intermedio en quienes está contraindicado el uso de bleomicina, **se sugiere** VIP por 4 cursos como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Nivel de evidencia II, ESMO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio randomizado, multicéntrico, internacional del EORTC, se incluyeron 84 pacientes con diagnóstico de TCGT no seminoma metastásico con riesgo intermedio que fueron randomizados a 4 ciclos de VIP o 4 ciclos de BEP. La tasa de respuesta completa de VIP y de BEP fueron similares, 74% y 79%, respectivamente (p=0.062). Incluyendo los casos donde el cáncer viable fue resecado quirúrgicamente post quimioterapia, los porcentajes de los pacientes en los cuales no se evidenció enfermedad fueron 80% en VIP y 82% con BEP (p=0.99). Adicionalmente, no hubo diferencias en tasa de recurrencia, enfermedad libre de progresión y supervivencia global, después de una media de seguimiento de 7.7 años. La supervivencia libre de progresión a los 5 años fue de 85% (IC 95%, 74%-96%) en el brazo de VIP y 83% (IC 95%, 71%- 96%) en el brazo de BEP, el HR (VIP/BEP) fue 0.83 (IC 95%, 0.3-2.28). El régimen de VIP fue más tóxico, en especial, a nivel de la función de la médula ósea, la frecuencia de leucocitos por debajo de 2000 µL<sup>-1</sup> luego de los 4 ciclos fue de 89% en el brazo de VIP y 37% en el brazo de BEP (p<0.001). En conclusión, no se puede determinar que la ifosfamida es mejor que la bleomicina, ya que la población del estudio es muy pequeña y el estudio se cerró muy prematuramente, sin embargo el régimen VIP es una alternativa de tratamiento (102).

21. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIIC de alto riesgo, **se recomienda** BEP por 4 cursos como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, AHS) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio retrospectivo, de la base de datos de cáncer testicular Danés, 1889 pacientes recibieron primera línea con esquema BEP, con una media de seguimiento de 15 años, los pacientes se clasificaron según el sistema de la IGCCCG. La supervivencia libre de progresión, la supervivencia específica a enfermedad y la supervivencia global a 5 años fueron 87%, 95% y 93%, respectivamente, para pacientes con TCGT de tipo seminoma y de buen pronóstico. Para los pacientes con TCGT no seminoma con buen, intermedio y pobre pronóstico la SLP a 5 años fue de 90%, 76% y 55%, la SEE a 5 años 97%, 87% y 66% y la SG fue de 95%, 85% y 64%, respectivamente. En conclusión, este estudio muestra una mejora en supervivencia para TCGT avanzados (143).

22. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIIC de alto riesgo en quienes está contraindicado el uso de bleomicina, **se sugiere** VIP por 4 cursos como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, AHS) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En una actualización del estudio Intergroup E3887, en el que se incluyó pacientes con diagnóstico de TCGT avanzado o de pobre pronóstico según el sistema de estadiaje de Indiana donde los pacientes se randomizaron a recibir 4 ciclos de BEP o 4 ciclos de VIP, se reanalizó a los pacientes usando el sistema de clasificación del IGCCCG. Fueron 304 pacientes que fueron randomizados; aunque solos 286 pacientes fueron evaluados, con un seguimiento medio de 7.3 años, 283 de los 286 pacientes fueron reclasificados según el sistema de clasificación del IGCCCG. Las tasas de SLP fueron 64% vs 58% y las tasas de SG fueron 69% vs. 67% en los grupo VIP y BEP, respectivamente. Para los pacientes reclasificados con el sistema IGCCCG, las tasas de SLP fueron 81%, 72% y 54% y las tasas de SG fueron 89%, 81% y 60% para buen, intermedio y pobre pronóstico, respectivamente. Cuando se compararon las tasas de SG (VIP, 62% y BEP, 57%) y SLP (VIP, 56%; BEP, 49%) entre los subgrupos de pacientes reclasificados como pobre pronóstico según el sistema de estadiaje de la IGCCCG no se encontraron diferencias significativas, mayor toxicidad hematológica ocurrió en el brazo del régimen VIP. En conclusión, el esquema de VIP puede considerarse como tratamiento alternativo para pacientes TCGT de tipo no seminoma avanzados (144).

**ii. Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado posterior a quimioterapia**

23. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC II - III con respuesta completa posterior a quimioterapia y marcadores tumorales negativos **se recomienda** vigilancia activa como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Se realizó un estudio retrospectivo de la universidad de Indiana, en el que se recolectó la data de 141 pacientes con diagnóstico de TCGT no seminoma EC II (47%) y EC III (52%) que alcanzaron respuesta completa luego de la primera línea de quimioterapia. Respuesta completa fue definida como normalización de los marcadores tumorales y resolución radiológica (masa residual <1 cm). Cinco pacientes (4%) tuvieron menos de 2 años de seguimiento. Luego de un seguimiento de 15.5 años, 12 pacientes (9%) recurrieron. De estos 12 pacientes 8 actualmente no tienen evidencia de enfermedad y 4 fallecieron por la enfermedad. La recurrencia libre de enfermedad estimada a 15 años y la tasa de sobrevida específica a cáncer fueron de 90% y 97%, respectivamente. La sobrevida libre de recurrencia a 15 años de los pacientes de buen riesgo (n=109), versus los pacientes con riesgo intermedio o pobre (n=32) fue de 95% y 73% (p=0.001), respectivamente. Seis pacientes (4%) experimentaron recurrencia a nivel del retroperitoneo, de los cuales 2 fallecieron por enfermedad. Cinco pacientes presentaron recurrencias tardías (rango, 3-13 años), incluyendo 2 pacientes con recurrencia retroperitoneal. Los 5 pacientes actualmente no tienen evidencia de enfermedad. En conclusión, los pacientes que alcanzan la RC luego de la primera línea de quimioterapia pueden ser observados de manera segura sin DGRT. Las recurrencias son raras y potencialmente curables con tratamiento posterior (145).

24. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIA - IIB con masa residual < 1 cm posterior a quimioterapia y marcadores tumorales negativos **se recomienda** vigilancia activa como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Se realizó un estudio retrospectivo de la universidad de Indiana, en el que se recolectó la data de 141 pacientes con diagnóstico de TCGT no seminoma EC II (47%) y EC III (52%) que alcanzaron respuesta completa luego de la primera línea de quimioterapia. Respuesta completa fue definida como normalización de los marcadores tumorales y resolución radiológica (masa residual <1 cm). Cinco pacientes (4%) tuvieron menos de 2 años de seguimiento. Luego de un seguimiento de 15.5 años, 12 pacientes (9%) recurrieron. De estos 12 pacientes 8 actualmente no tienen evidencia de enfermedad y 4 fallecieron por la enfermedad. La

recurrencia libre de enfermedad estimada a 15 años y la tasa de sobrevida específica a cáncer fueron de 90% y 97%, respectivamente. La sobrevida libre de recurrencia a 15 años de los pacientes de buen riesgo (n=109), versus los pacientes con riesgo intermedio o pobre (n=32) fue de 95% y 73% (p=0.001), respectivamente. Seis pacientes (4%) experimentaron recurrencia a nivel del retroperitoneo, de los cuales 2 fallecieron por enfermedad. Cinco pacientes presentaron recurrencias tardías (rango, 3-13 años), incluyendo 2 pacientes con recurrencia retroperitoneal. Los 5 pacientes actualmente no tienen evidencia de enfermedad. En conclusión, los pacientes que alcanzan la RC luego de la primera línea de quimioterapia pueden ser observados de manera segura sin DGRT. Las recurrencias son raras y potencialmente curables con tratamiento posterior (145).

25. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIA - IIB con masa residual  $\geq 1$  cm posterior a quimioterapia y marcadores tumorales negativos **se recomienda** disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa bilateral como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia IV, ESMO) (Recomendación, AHS) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio retrospectivo en el que se recolectó la data de 442 pacientes con diagnóstico de TCGT no seminoma que luego de la quimioterapia presentaron una masa residual  $> 1$  cm, por lo que se les sometió a DGRT con preservación nerviosa bilateral entre 1976 - 1999. Se les dividió en 2 grupos, 330 pacientes que fueron a DGRT con preservación nerviosa bilateral dentro de los 3 meses post quimioterapia; o 112 pacientes que recibieron cirugía de rescate luego de tratamiento de quimioterapia para la recurrencia del tumor. La masa tumoral fue removida en su totalidad en el 87% y en el 72% de los pacientes que fueron a cirugía tempranamente y a los pacientes que fueron a cirugía de rescate, respectivamente; la masa fue removida con dificultad y probablemente incompleta en 9% y 21% de los pacientes, respectivamente; y en las que no se resecó completamente en 4% y 7% de los pacientes, respectivamente. Se encontró teratoma indiferenciado en el 8.5% de los pacientes que fueron a cirugía tempranamente y 49% en los pacientes que fueron a cirugía de rescate (p<0.001). La tasa libre de recurrencia a 5 años y la sobrevida global fue de 83% y 89%, respectivamente, en el grupo que fue tempranamente a cirugía y 62% y 56%, respectivamente, en el grupo de cirugía de rescate. Los resultados demostraron la baja morbilidad que se obtiene, incluso en el grupo de cirugía de rescate, y la importancia de la resección total en este escenario. Los autores recomiendan la cirugía electiva para todo hombre con masa residual luego de la primera línea de tratamiento (146).

26. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC II - III con respuesta parcial a la quimioterapia y marcadores tumorales negativos, **se recomienda** resección de masas residuales **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio retrospectivo se recolectó la data de 185 pacientes con diagnóstico de TCGT tipo no seminoma con masa residual después de la primera línea de tratamiento. Los 185 pacientes fueron a DGRT con preservación nerviosa bilateral y se identificaron 25 (13.5%) pacientes quienes necesitaron cirugía complementaria a nivel vascular (n=16, 8.6%), osea (n=5, 2.7%) y pancreatoduodenal (n=4, 2.2%). Todos los pacientes tenían pronóstico intermedio/pobre según la clasificación de IGCCCG. Tamaño medio de tumor 18.6 (9-35) cm. Dieciséis (8.6%) fueron a cirugía vascular incluyendo resección y reemplazo de la aorta, resección completa o parcial de la vena cava con trombectomía, y resección y reemplazo de los vasos ilíacos. En 5 pacientes, 1 a 2 cuerpos vertebrales a nivel lumbar fueron resecados, estabilizados y reemplazados. Cuatro pacientes fueron a resección en bloque de masa parahiliar con duodeno y páncreas. La patología reportó cáncer viable en 5 pacientes; teratoma y transformación somática maligna se identificó en 12 y 6 pacientes respectivamente. Las complicaciones ocurrieron en el grupo de DGRT con preservación nerviosa bilateral compleja

(41.7% vs 7.2%,  $p=0.02$ ). Luego de un seguimiento medio de 28.5 meses, 4 pacientes desarrollaron enfermedad recurrente y un paciente falleció por la enfermedad. Por tanto, la resección de masas residuales posterior a un tratamiento primario es una opción que han demostrado buenos resultados en tasas de sobrevida (147).

27. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo teratoma puro EC II - III con resección de masas residuales por respuesta parcial a la quimioterapia y marcadores tumorales negativos, **se recomienda** vigilancia activa. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio retrospectivo de una sola institución, se recolectó data de 210 pacientes con diagnóstico de TCGT no seminoma que posterior al tratamiento de quimioterapia fueron a DGRT entre 1989-2003 y en la patología se encontró Teratoma. De los 210 pacientes, 192 (92%) recibieron sólo quimioterapia de inducción, y 18 (9%) requirieron esquemas de quimioterapia adicionales. La DGRT post quimioterapia reveló 178 (85%) pacientes con teratoma maduro, en 15 (7%) pacientes teratoma inmaduro y 17 (8%) pacientes con teratoma con transformación maligna. Con un seguimiento medio de 37 meses, la enfermedad recurrió en 30 pacientes. La probabilidad de permanecer libre de enfermedad a los 5 y 10 años fue de 83% y 80%, respectivamente. De los 30 pacientes que recurrieron, 10 (33%) pacientes recurrieron con teratoma, cinco (17%) recurrieron con teratoma con transformación maligna y 15 (50%) pacientes recurrieron con tumor de células germinales viables. En el análisis multivariado el tamaño de la masa residual y el pronóstico según la IGCCCG fueron predictores de de recurrencia de enfermedad ( $p<0.0005$  y  $=0.001$ , respectivamente). En conclusión, los pacientes en los cuales la masa residual es teratoma tienen una tasa libre de recurrencia del 80%, por lo que la vigilancia activa es importante más en los pacientes con factores adversos (148).

28. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma (No teratoma) EC II - III con resección de masas residuales viables por respuesta parcial a la quimioterapia y marcadores tumorales negativos o positivos **se recomienda** EP, TIP, VIP o VeIP por 2 cursos adicionales **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, AHS) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio internacional, multicéntrico, retrospectivo, en donde se recolectó la data de 238 pacientes con TCGT no seminoma que recibieron quimioterapia de primera línea con normalización de marcadores tumorales y masa residual reseçada posteriormente, se encontraron los siguientes resultados: el análisis multivariado de sobrevida solo se pudo realizar en 146 pacientes, la SLP a 5 años fue de 64% y la SG a 5 años fue de 73%. Tres factores fueron asociados de manera independiente a SLP y SG: Resección completa ( $p<0.001$ ),  $<10\%$  de células malignas viables ( $p=0.001$ ), y un buen pronóstico según IGCCCG ( $p=0.01$ ); los marcadores tumorales elevados o normales no fueron estadísticamente significativos en SG y SLE. Los pacientes fueron asignados a uno de 3 grupos de riesgo: aquellos que no tenían factores de riesgo (grupo favorables), aquellos con un factor de riesgo (grupo intermedio), y aquellos con 2 o 3 factores de riesgo (grupo de alto riesgo). La SG fue de 100%, 83% y 51%, respectivamente ( $p<0.001$ ). La SLP a 5 años fue de 69% (IC 95%, 62%-76%) en los pacientes que recibieron quimioterapia luego de la cirugía y 52% (IC 95%, 40%-64%) en quienes no recibieron quimioterapia postquirúrgica ( $p<0.001$ ). No se encontró diferencia significativa en la tasa de SG a los 5 años. Los pacientes del grupo de riesgo favorable tuvieron una SG a 5 años del 100% con o sin quimioterapia postquirúrgica. La quimioterapia postquirúrgica tiene un aparente beneficio en SLP ( $p<0.001$ ) y SG ( $p<0.02$ ) en el grupo de riesgo intermedio, pero no fue estadísticamente beneficioso en el grupo de alto riesgo. En conclusión, la resección completa, es un factor más crítico que la quimioterapia postquirúrgica en TCG no seminoma con tumor viable. La quimioterapia postquirúrgica inmediata o la vigilancia activa seguida de quimioterapia a la recurrencia son opciones razonables dependiendo de la resección completa, el riesgo según IGCCCG y el porcentaje de tumor viable (149).

### iii. Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado posterior a disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa

29. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC I - IIB sometidos a disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa y pN0-1, **se recomienda** vigilancia activa. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio prospectivo, multicéntrico y randomizado se reclutaron 195 pacientes con diagnóstico de TCGT EC II, orquiectomizados y post DGRT. Fueron randomizados a recibir tratamiento con 2 cursos de quimioterapia a base de platino; o vigilancia mensual y tratamiento a la recurrencia. El seguimiento medio fue de 4 años. De los 96 pacientes que recibieron quimioterapia, 6 (6%) pacientes tuvieron recurrencia de enfermedad; sin embargo, sólo 1 había recibido quimioterapia antes de la recurrencia. Tres fallecieron (uno por cáncer testicular), y 94 de los 97 sobrevivieron. De los 98 pacientes que fueron a vigilancia, 48 (49%) tuvieron recurrencia. Sin embargo, casi todos los pacientes con relapso fueron tratados efectivamente, y 93 de los 98 están vivos y libres de enfermedad; 3 murieron por cáncer testicular. No se identificaron factores fuertemente asociados al riesgo de recurrencia. En conclusión, 2 cursos de quimioterapia adyuvante a base de platino en cancer de testiculo EC II luego de la orquiectomía y la DGRT casi siempre prevendrán la recurrencia. Sin embargo, cuando el tratamiento quirúrgico, el seguimiento y la quimioterapia son óptimos; la observación con el tratamiento de quimioterapia solo para las recurrencia llevan a tasas de curación equivalentes(150).

30. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC I - IIB sometidos a disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa y pN2, **se recomienda** BEP o EP por 2 cursos. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio fase II se reclutaron 87 pacientes con diagnóstico de TCGT no seminoma EC II, que luego de DGRT se les adiciono 2 ciclos de tratamiento con Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> y Cisplatino 20 mg/m<sup>2</sup> por día, administrados del día 1 al 5, cada 21 días. Diez pacientes (11%) tenían enfermedad en pN1, 73 (84%) tenían enfermedad pN2 y cuatro (5%) tenían enfermedad pN3. Ochenta y seis pacientes recibieron 02 ciclos de EP, y uno recibió adicionalmente 2 cursos más de EP luego de un marcado incremento de los marcadores tumorales luego del primer ciclo de tratamiento. Ochenta y siete pacientes están vivos, y 86 pacientes (99%) permanecen libres de enfermedad luego de un seguimiento medio de 8 años (0.9-13.5 años). En conclusión, 2 ciclos de EP es altamente efectivo en prevenir la recurrencia en pacientes con TCGT no seminoma EC II, pN1 y pN2. Los pacientes con alto riesgo de recurrencia son los pacientes con pN2 y se les debe ofrecer tratamiento adyuvante con 2 cursos de quimioterapia basado en Cisplatino y sus combinaciones por tanto, las opciones de tratamiento podrían ser EP o BEP si la Bleomicina no estuviera contraindicado(94).

31. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC I - IIB sometidos a disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa y pN3 **se recomienda** BEP por 3 cursos o EP por 4 cursos. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** De acuerdo a las indicaciones en el escenario metastásico con IGCCCG de buen pronóstico el tratamiento es BEP x 3 o EP por 4, en el siguiente estudio retrospectivo de la data de cáncer testicular de la universidad de Indiana. Se recolectó la data 223 pacientes con IGCCCG de buen riesgo quienes recibieron o 4 ciclos de EP o 3 ciclos de BEP, este estudio investigó las diferencias de sobrevida luego de la DGRT. Los pacientes que recibieron EP por 4 fueron 45 (20%) y BEP por 3 fueron 178 (80%). La sobrevida global a 10 años

para EP por 4 y para BEP por 3 fue de 91% y 98%, respectivamente ( $p < 0.01$ ). El riesgo ajustado para muerte en el grupo de EP por 4 mostró una tendencia no significativa de 3 veces mayor que BEP por 3 (HR: 3.1; IC 95%, 0.8-12;  $p = 0.1$ ). En conclusión, el esquema de BEP mostró una tendencia estadísticamente no significativa de mejora en sobrevida en comparación con EP por 4. (151).

### C. Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario

#### i. Segunda línea de tratamiento en Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario

32. En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, **se recomienda** segunda línea con TIP como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA) (Recomendación, AHS) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio Fase II del consejo de investigación médica (MRC), se reclutaron 51 pacientes en los que se evaluó el uso de TIP (Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> día 1, Ifosfamida 1 gr/m<sup>2</sup> día 1-5 y Cisplatino 20 mg/m<sup>2</sup> día 1-5, cada 21 días por 4 ciclos) como esquema de rescate en paciente con TCGT que fallaron al BEP como primera línea de tratamiento. El objetivo primario del estudio fue valorar la respuesta al tratamiento. Ocho pacientes alcanzaron respuesta completa, y 18 pacientes respuesta parcial con marcadores negativos, la tasa de respuesta fue de 60%, 95% CI (44-75%), la sobrevida a 1 año fue de 70% (56-84%) y una sobrevida libre de falla fue de 36% (22-50%). Se presentó leucopenia Grado 2 y 3 en el 64% de los pacientes, neutropenia en el 70% y plaquetopenia en 35% de los pacientes. Otro estudio Fase I/II evaluó dosis, toxicidad y eficacia del esquema TIP (Cuatro ciclos de tratamiento cada 21 días de Paclitaxel, Ifosfamida 5 gr/m<sup>2</sup> y Cisplatino 100mg/m<sup>2</sup>, seguido de resección de tumor residual. La dosis de Paclitaxel fue aumentando según los grupos de cohortes 175, 215 y 250 mg/m<sup>2</sup>) como tratamiento de rescate en pacientes con recurrencia en pacientes con tumor de células germinales. Treinta pacientes se incluyeron en el estudio, todos tenían factores pronóstico favorable para respuesta (primario testicular y respuesta completa a primera línea de tratamiento). Veintitrés pacientes (77%) alcanzaron respuesta completa, un paciente logró respuesta parcial con marcadores tumorales negativos. La tasa de respuesta fue de 80% (24 pacientes). Once pacientes que tuvieron marcadores tumorales negativos luego de la quimioterapia fueron a resección de tejido residual, con tejido necrótico en 10 y uno con teratoma maduro. 73% permanecieron con respuesta al tratamiento a los 33 meses de seguimiento. La mielosupresión fue la toxicidad más común, dos pacientes tuvieron neurotoxicidad grado 3. La conclusión de este estudio es que el esquema TIP está asociado a una gran proporción de pacientes que logran respuesta completa y baja tasa de recurrencia con una relativa tolerancia al tratamiento. La respuesta completa de larga duración está en relación a los factores de buen pronóstico (131,132).

33. En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, **se recomienda** segunda línea con VeIP como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA) (Recomendación, AHS) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio prospectivo evaluó 135 paciente con TCGT metastásico, que recibieron tratamiento con cisplatino y etopósido, a los cuales se les propuso Vinblastina, Ifosfamida y Cisplatino (VeIP) como segunda línea de tratamiento. Pacientes que progresaron antes de 3 meses no fueron elegibles. La progresión se documentó por medio de biopsia o aumento de los marcadores tumorales. Las dosis fueron Vinblastina 0.11 mg/kg/día (día 1-2), Ifosfamida 1.2 gr/m<sup>2</sup>/día (día 1-5) y Cisplatino 20 mg/m<sup>2</sup>/día (día 1-5) cada 21 días por 4 ciclos. El estado libre de enfermedad fue de 67 pacientes (49.6%), a 6 años de seguimiento. la SG fue de 42 pacientes (32%) a 6 años de seguimiento. Ninguno de los 32 pacientes con tumor germinal no seminoma extragonadal fueron libre de enfermedad. Se demostró que el VeIP

produce remisiones completas durables (133).

34. En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, **se recomienda** segunda línea con altas dosis de quimioterapia seguido de infusión de células madre como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA) (Recomendación, AHS) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** TI-CE HDCT: En un estudio prospectivo fase I/II, se incluyeron 48 pacientes con TCGT que progresaron a primera línea de tratamiento, con factores pronósticos desfavorables. Todos los pacientes recibieron 2 ciclos de Paclitaxel e Ifosfamida seguido de 3 ciclos de Carboplatino más Etopósido y posterior trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Veintitrés (49%) pacientes alcanzaron la respuesta completa, la tasa de respuesta fue de 55%. Seis pacientes recurrieron, pero 24 (51%) están vivos y libres de enfermedad a los 40 meses de seguimiento. Cuatro pacientes que recurrieron o que tuvieron respuesta incompleta quedaron libres de enfermedad luego de la resección quirúrgica de rescate. La respuesta completa global fue 56%, con 50% de pacientes vivos, por lo tanto el esquema TI-CE es efectivo, con una dosis-intensidad tolerable para pacientes con TCGT recurrentes con factores de riesgo desfavorables a esquemas de quimioterapias a dosis convencionales (152). En el 2010 se presentó otro estudio utilizando la data de los pacientes del estudio anterior y 54 pacientes más que se reclutaron para el estudio, donde el objetivo primario fue la respuesta completa y objetivos secundarios la SLE, SG y las toxicidades, en paciente con TCGT con recurrencia de enfermedad con factores desfavorables para la quimioterapia convencional. En el estudio se reportan 108 pacientes en total. 54 (50%) pacientes alcanzaron respuesta completa y 8 (8%) alcanzaron respuesta parcial con marcadores negativos, la SLE a 5 años fue de 47% y SG fue de 52% (mediana de seguimiento 61 meses). Cinco (24%) de veintinueve pacientes con TCGT no seminoma primario mediastinal se mantiene libre de enfermedad. En el análisis multivariado, el primario mediastinal ( $p > 0.001$ ), 2 o más líneas de tratamiento ( $p > 0.001$ ), hGC  $\geq 1.000$  U/L ( $p=0.01$ ), y metástasis pulmonar ( $p=0.02$ ), son factores predictivos adversos estadísticamente significativos en la SLE. El esquema TI-CE es un tratamiento de rescate para TCGT con factores de pronóstico desfavorables y el tumor primario mediastinal y 2 o más líneas de tratamiento son los factores predictivos más adversos en SLE (153).

VIP HDCT: En un estudio prospectivo, multicéntrico, randomizado del grupo de estudio alemán de cáncer testicular, donde se comparó altas dosis de quimioterapia en única dosis versus dosis secuencial en paciente con TCGT con recurrencia de enfermedad. Se planeó reclutar 230 pacientes los cuales se randomizaban al brazo A: 1 ciclo de Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup>, Etopósido 375 mg/m<sup>2</sup> y Ifosfamida 6 gr/m<sup>2</sup> (VIP) más 3 ciclos de altas dosis de Carboplatino 1500 mg/m<sup>2</sup> y Etopósido 1500 mg/m<sup>2</sup> (CE), versus brazo B: 3 ciclos de VIP más 1 ciclo de altas dosis de Carboplatino 2200 mg/m<sup>2</sup>, Etopósido 1800 mg/m<sup>2</sup> y Ciclofosfamida 6400 mg/m<sup>2</sup> (CEC). Pero el estudio se interrumpió rápidamente después de reclutar 216 pacientes como resultado de una alta mortalidad relacionada a tratamiento en el brazo B. Ciento once (51%) de 216 pacientes fueron randomizados a altas dosis de quimioterapia de forma secuencial, y 105 (47%) pacientes fueron randomizados a altas dosis de quimioterapia en única dosis. Cinco (2%) pacientes fueron excluidos porque a la revisión patológica no eran tumor de células germinales. Con una media de seguimiento de 36 meses, el 52% de los pacientes estaban vivos y el 43% se mantenían libres de enfermedad. Al primer año la sobrevida libre de evento fue de 40%, la SLP 53% y la SG fue de 80% en brazo A, en comparación con 37%, 49% y 61% respectivamente en el brazo B ( $p > 0.05$  para todas las comparaciones). Las muertes relacionadas al tratamiento, la mayoría por sepsis o toxicidad cardíaca, fue menos frecuente en el brazo A (4 de 108 pacientes, 4%) comparado con el brazo B (16 de 103 pacientes, 16%). No se encontraron diferencias en curvas de sobrevida entre altas dosis de quimioterapia en única aplicación con CE y altas dosis de quimioterapia de forma secuencial con CEC, pero la forma secuencial fue mejor tolerada y presentó menos muertes relacionadas al tratamiento (154). En otro estudio randomizado fase III del Grupo genito-urinario de los centros de Cáncer de la Federación francesa (GETUG-FNCLCC) y del Grupo Europeo y Francés de Hematología y Trasplante de médula ósea (EBMT), comparó tratamiento de rescate convencional versus altas dosis de quimioterapia en pacientes con TCGT que fallaron a la primera línea de tratamiento. Se reclutaron 280 pacientes de 43 instituciones en 11 países, fueron randomizados al brazo A, 4 ciclos de Cisplatino, Ifosfamida y Etopósido (o Vinblastina) VIP/VeIP o

al brazo B a 3 ciclos de los esquemas anteriores seguido de altas dosis de carboplatino, etopósido y ciclofosfamida y trasplante de médula ósea. Las respuestas completas y respuestas parciales fueron similares en ambos brazos, La tasa de respuesta objetiva fue de 67% en el brazo A y 75% en el brazo B. La mediana de seguimiento fue de 45 meses, la supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue de 55% para el brazo A y de 75% para el brazo B ( $p= 0.04$ ), no se observó mejoría significativa en supervivencia libre de eventos a 3 años, ni en supervivencia global. Hubieron 3% y 7% de muertes por toxicidad en el brazo A y B respectivamente (155).

Esquema Indiana: En un estudio retrospectivo con 184 pacientes con TCGT metastásico que progresaron luego de tratamiento a base de platino, 173 pacientes recibieron 2 cursos consecutivos de quimioterapia a altas dosis con Carboplatino 700 mg/m<sup>2</sup> y Etopósido 750 mg/m<sup>2</sup> por 3 días consecutivos, seguidos de trasplante autólogo de Médula ósea. 110 pacientes recibieron citorreducción con uno o dos cursos de Vinblastina, Ifosfamida y Cisplatino antes del tratamiento de altas dosis de quimioterapia. De los 184 pacientes, 116 alcanzaron respuesta completa sin recurrencia de enfermedad durante una media de seguimiento de 48 meses. De los 135 pacientes que recibieron el tratamiento como segunda línea, 94 estuvieron libre de enfermedad durante el seguimiento. 22 de los 49 pacientes que recibieron tratamiento de tercera línea o terapias posteriores fueron libre de enfermedad. De los 40 pacientes que fueron platino refractarios 18 estaban libre de enfermedad. De los 184 pacientes tres muertes fueron relacionadas a tratamiento. Tres pacientes presentaron leucemia aguda posterior al tratamiento. Los tumores testiculares son potencialmente curables por medio de la quimioterapia a alta dosis seguida de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, inclusive si se usa como tercera línea o líneas posteriores en pacientes refractarios a quimioterapia en base de platino (156).

## ii. Tercera línea de tratamiento en Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario

35. En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, **se recomienda** tercera línea con GEMOX como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA) (Recomendación, AHS) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio prospectivo, multicéntrico, fase II del Grupo de estudio alemán de cáncer testicular incluyó 35 pacientes con TCGT intensamente tratados y refractarios a tratamiento, que recibieron esquema GEMOX, Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> día 1 y 8; y Oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> día 1. La localización del primario fue gonadal en 30 pacientes, retroperitoneal en 1 y mediastinal en 4 pacientes. Todos los pacientes anteriormente habían recibido como media de 6 ciclos de tratamiento en base a platino, y el 89% de los pacientes habían fallado a altas dosis de quimioterapia y rescate con trasplante de células progenitoras, 63% de los pacientes fueron catalogados como platino refractarios. La principal toxicidad fue mielosupresión, 54% de los pacientes fueron grado 3. Tres paciente alcanzaron respuesta completa, 2 pacientes alcanzaron respuesta parcial con marcadores tumorales negativos y 11 pacientes alcanzaron respuesta parcial con marcadores tumorales positivos; con una tasa de respuesta objetiva de 46% (95% CI, 30-64%). Los tres pacientes que alcanzaron RC y el paciente que alcanzó RPm(-), permanecieron libre de enfermedad a los 2, 4, 12 y 16 meses de seguimiento. El esquema GEMOX demostró actividad con una toxicidad aceptable en pacientes con TCG intensamente tratados (157). En otro estudio prospectivo, multicéntrico fase II, en los cuales se incluyó 18 paciente con TCG no seminoma refractarios a platino, este estudio se cerró tempranamente por la lentitud al reclutar a los pacientes. Todos los pacientes recibieron esquema GEMOX, gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> día 1 y 8; oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 3 semanas. De los 18 pacientes incluidos en el estudio, en 13 pacientes el primario fue testicular, en 4 el retroperitoneo y en 2 el mediastino. Siete (39%) pacientes eran platino refractarios, mientras que once (61%) eran completamente refractarios a tratamiento. Un paciente alcanzó RC, un paciente alcanzó RPm(-) al cual se le realizó resección de la tumoración residual resultando en teratoma y un paciente alcanzó RPm(+) al cual también se le realizó resección de tumor residual con células neoplásicas viables. Estos 3 casos fueron caracterizados por carcinoma embrional de primario testicular. Se encontró una tasa de respuesta objetiva del 17%. Permanecieron libres de enfermedad a los 18, 20 y 40 meses de seguimiento (158).

36. En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, **se sugiere** tercera línea con Gemcitabina/Paclitaxel/Oxaliplatino como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA) (Recomendación, AHS) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio prospectivo, multicéntrico, fase II del grupo de estudio alemán de cáncer testicular se reclutaron 41 pacientes con TCGT recurrente o platino refractario o falla luego de altas dosis de quimioterapia seguido de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, quienes recibieron esquema GOP, Gemcitabina 800 mg/m<sup>2</sup>, Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 8; y Oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 21 días por un mínimo de 2 ciclos. El objetivo primario fue tasa de respuesta. Los pacientes fueron pretratados con una media de 2 líneas de tratamiento en base a platino y el 78% fallaron a altas dosis de quimioterapia y trasplante de células progenitoras. El 5% de los paciente lograron RC, un 34% RPm(-) y un 12% RPm(+), con una tasa de respuesta objetiva de 51%. Luego de una media de seguimiento de 5 meses (rango 0-20), 15% de los pacientes permanecen en remisión completa luego del tratamiento con GOP, ± resección quirúrgica de tumor residual con una respuesta media de 8 meses. La toxicidad principal fue leucopenia de grado 3/4 en 15%, anemia en 7% y trombocitopenia en 49% de los pacientes (159). En otro estudio retrospectivo multicéntrico del grupo de estudio alemán de cáncer testicular, se recoge la data de pacientes con TCGT recurrentes o refractarios a platino, n total fueron 63 pacientes quienes recibieron tratamiento con esquema GOP debido a la progresión a tratamiento en base de cisplatino o que fallaron a tratamiento con quimioterapia a altas dosis. La tasa de respuesta objetiva 44% con 8 pacientes que alcanzaron la respuesta completa y 19 pacientes alcanzaron respuestas parciales. La SLP media y SG fueron de 4 meses (95% CI, 3.08-4.94) y 13.3 meses (95% CI, 9.50-17.06) respectivamente. La sobrevida a > 2 años fue de 13 (21%) pacientes y las toxicidades fueron principalmente trombocitopenia y leucopenia grado III y grado IV, en 29 pacientes. En conclusión el tratamiento con esquema GOP es una opción de manejo para pacientes tratados con quimioterapia intensa. (160).

37. En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, **se sugiere** tercera línea con Gemcitabina/Paclitaxel como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA) (Recomendación, AHS) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio prospectivo fase II del Grupo cooperativo oncológico del Este (E9897), incluyó 28 pacientes con TCGT recurrentes o metastásicos que fallaron a régimen con platino quienes se les administró tratamiento con esquema GP, Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> y Paclitaxel 110 mg/m<sup>2</sup> día 1, 8 y 15. La edad media de los pacientes fue de 32 años (19-52 años), 6 (21.4%) de los 28 pacientes alcanzaron respuesta, 3 de ellos fueron RC, y 2 pacientes se mantuvieron con respuesta completa a los 15 y 25 meses de seguimiento. La principal toxicidad fue hematológica y solo un paciente desarrolló neutropenia febril (161). En un estudio retrospectivo, incluyó 32 pacientes con TCGT que fallaron a primera línea de tratamiento y terapia de rescate con altas dosis de quimioterapia y trasplante con células progenitoras, a los cuales se les trató con esquema GP, Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> y Paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup>, los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas y máximo 6 ciclos. Diez de los 32 pacientes (31%) alcanzaron respuesta objetiva (4 respuesta parcial y 6 respuesta completa). Cuatro pacientes (12.5%) presentan sobrevida larga, 3 continuaron libre de enfermedad a los 64, 94 y 122 meses. El cuarto paciente recurrió a los 72 meses y alcanzó nuevamente remisión completa luego de tratamiento con el mismo esquema. En conclusión el tratamiento con Gemcitabina y Paclitaxel como tratamiento de rescate puede ofrecer sobrevida largas y probable cura en pacientes con TCG recurrentes/refractarios luego de altas dosis de quimioterapia (162).

38. En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, **se sugiere** tercera línea con Etopósido como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA) (Recomendación, AHS) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio fase II de la universidad de Indiana, en los que incluyo 22 pacientes con TCGT refractarios, a los cuales se les trató con Etopósido 50 mg/m<sup>2</sup>/día, vía oral diariamente, administrado hasta progresión o toxicidad, se encontraron los siguientes resultados: De los 22 pacientes con TCG, 11 fueron primarios testiculares, 5 primarios retroperitoneales y 6 tumores primarios mediastinales. Los 22 pacientes habían recibido tratamiento con Cisplatino/Etopósido y solo 6 pacientes recibieron previamente altas dosis de quimioterapia con Etopósido y Carboplatino con trasplante de células progenitoras. La duración media de fue de 11.5 semanas (2-30 meses). Cinco pacientes progresaron durante el tratamiento con Etopósido. Tres de los 21 pacientes respondieron con una disminución de más del 90% en los valores de los marcadores y más del 50% de disminución de la enfermedad radiológicamente medida. Otros tres pacientes disminuyeron más del 50% los valores de los marcadores tumorales pero con enfermedad estable radiológicamente. Los restantes pacientes fueron no respondedores. Se requirió reposo terapéutico por granulocitopenia en ocho pacientes y reducción de dosis en 4 de ellos. Cinco pacientes desarrollaron neutropenia febril, neumonía en 2 pacientes y bacteriemia en 1 paciente. Además 2 pacientes fallecieron por Pneumocystis pneumonia. En conclusión el Etopósido oral tiene actividad en TCGT refractarios o recurrentes (163).

39. En pacientes con tumor de células germinales testicular refractario, **se sugiere** tercera línea con altas dosis de quimioterapia seguida de infusión de células madre como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA) (Recomendación, AHS) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo incluyó las bases de datos de los estudios de altas dosis de quimioterapia en pacientes con TCGT recurrentes de las ciudades de Berlín y Marburgo. De los 534 pacientes, 71 (13%) pacientes habían fallado al tratamiento de primera línea y a un tratamiento de rescate con quimioterapia, de ellos 49 habían recibido Cisplatino y Etopósido como primera línea y algún régimen de rescate con quimioterapia. La edad media fue de 32 años (19-52 años), la mediana de seguimiento de los pacientes fue de 4 años (1.7-8.5 años). Tres de los 49 pacientes fallecieron o progresaron antes del inicio del tratamiento con altas dosis de quimioterapia. Los 46 pacientes restantes recibieron altas dosis de quimioterapia de forma única o secuencial. La tasa de respuesta favorable a altas dosis de quimioterapia fue de 27 de los 49 (55%) pacientes. Nueve permanecieron vivos y libres de progresión. Un paciente se perdió de vista libre de enfermedad. La tasa de supervivencia global a los 5 años fue de 17% (95% CI, 7-30%). En conclusión el tratamiento de altas dosis de quimioterapia seguido de infusión de células madres, es un opción de manejo en tercera línea en pacientes que no recibieron este tratamiento previamente, ya que puede ofrecer respuesta y supervividas largas (109).

40. En pacientes con tumor de células germinales testicular con recurrencia tardía (> 2 años), **se recomienda** tratamiento quirúrgico de rescate. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia V, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio retrospectivo de 83 pacientes con TCGT con recurrencia de enfermedad tardía (>2 años) de la universidad de Indiana, el intervalo promedio entre el inicio de la enfermedad y la recurrencia tardía fue de 85 meses. Cuarenta y tres de los 49 pacientes que fueron a cirugía quedaron libres de enfermedad, y 20 (46.5%) continuaron libres de enfermedad. Treinta y dos pacientes recibieron quimioterapia, pero sólo seis (18.8%) alcanzaron remisión completa. Cinco de estos pacientes continuaron libres de enfermedad luego de quimioterapia sola. Dieciocho de 32 pacientes quedaron libres de enfermedad luego de cirugía post quimioterapia, y 12 pacientes persistieron libres de enfermedad. Dos pacientes continúan en observación sin tratamiento para la recurrencia tardía. En total, 69 de los 81 pacientes tratados

(85.2%) tuvieron no evidencia de enfermedad, y 38 (46.9%) continúan sin evidencia de enfermedad con una mediana de seguimiento de 24 meses (1-83 meses), además otros 9 pacientes actualmente están libres de enfermedad luego del tratamiento de sus recurrencias. Los pacientes con TCGT requieren seguimientos largos. Al momento de la recurrencia tardía, la resección quirúrgica permanece como el manejo recomendado (164).

#### D. MANEJO DEL TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES TESTICULAR CON METÁSTASIS CEREBRAL Y/U ÓSEA

41. En pacientes con tumor de células germinales testicular metastásico cerebral, **se recomienda** quimioterapia con o sin radioterapia. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio retrospectivo multicéntrico (46 centros) del Grupo mundial de cancer de celulas germinales, se colecto data de 523 pacientes con TCGT con metástasis cerebral de 13 países. Se dividieron en 2 grupos, grupo A, 228 pacientes con metástasis cerebral al diagnóstico y 295 pacientes con recurrencia cerebral en el grupo B. La SG a los 3 años fue superior en el grupo A versus el grupo B (48% vs 27%;  $p < 0.001$ ). Múltiples metástasis cerebrales, metástasis óseas y hepáticas fueron factores pronósticos adversos independientes en ambos grupos. No seminoma primario mediastinal (grupo A) y AFP > 100 ng/ml o hCG > 5000 U/L (grupo B), son factores de riesgo adversos independientes. Dependiendo de estos factores la SG a 3 años varió de 0% a 70% en el grupo A y de 6% a 52% en el grupo B. En el grupo A, 99% de los pacientes recibieron quimioterapia; la terapia multimodal o quimioterapia a altas dosis en el análisis multivariado no estuvo asociado a una mejoría estadística en sobrevida. En el grupo B, solo el 54% recibió quimioterapia, el tratamiento multimodal estuvo asociado a mejoría en sobrevida en comparación a tratamiento único (HR: 0.51; 95% CI, 0.36-0.73;  $p < 0.001$ ), así como altas dosis de quimioterapia comparado con dosis convencionales (HR: 0.51; 95% CI, 0.24-0.7;  $p = 0.001$ ). Este estudio recomienda el tratamiento multimodal o altas dosis de quimioterapia en pacientes con TCGT con recurrencia cerebral (112). En un estudio retrospectivo, en una sola institución, recolectaron la data de 13 pacientes con TCGT con metástasis cerebral al inicio. Todos los paciente recibieron quimioterapia a base de cisplatino. Adicionalmente 3 pacientes recibieron radioterapia y 1 paciente fue a tratamiento quirúrgico. La sobrevida media fue de 19 meses (95% CI, 0.84-no alcanzado). Se recolectó adicionalmente la data de 22 pacientes con TCGT y recurrencia cerebral, la media del tiempo del diagnóstico inicial hasta la presentación de metástasis cerebrales fue de 8.25 meses (3-17.5 meses). Cinco paciente recibieron RT sola, 3 pacientes recibieron QT sola, y 3 recibieron tratamiento paliativo. Nueve pacientes fueron a tratamiento quirúrgico, seis fueron post quimioterapia y un paciente recibió radioterapia post quirúrgico. Solo 1 paciente permanece vivo. La sobrevida media fue de 5.1 meses (95% CI: 2.2-10.5 meses). En este estudio se observa que los pacientes con metástasis cerebrales al diagnóstico tienden a ir mejor que los pacientes con metástasis cerebral a la recurrencia y que el tratamiento con quimioterapia es un tratamiento adecuado para los pacientes que presentan metástasis cerebrales al inicio (165). En otro estudio retrospectivo, se recolectó la data de 44 pacientes con TCGT con metástasis cerebral. Histológicamente, 42 pacientes fueron no seminoma y 2 pacientes fueron seminoma puro. Dieciocho (41%) pacientes presentaron metástasis cerebral al diagnóstico (grupo 1), cuatro (9%) desarrollaron metástasis cerebral a la recurrencia (grupo 2), y 22 (50%) desarrollaron metástasis cerebral durante o inmediatamente después del tratamiento de quimioterapia en base de cisplatino. El tratamiento consiste con quimioterapia en base de Cisplatino y tratamiento con radioterapia: radiación cerebral total entre 30 a 40 Gy y en un solo caso se le agregó un boost de 10 Gy en una única lesión. En total, 10

pacientes lograron sobrevividas largas (23%; 95% CI; 10.1%-35.4%). El pronóstico fue significativamente mejor para los pacientes de los grupos 1 y 2, con 6 de 18 (33%) y 3 de 4 (75%) pacientes vivos, en comparación con sólo 1 de 22 (5%) del grupo 3 ( $p < 0.01$ ). Los pacientes tratados con quimioterapia o RT no alcanzaron sobrevividas a largo plazo, mientras que 9 de 28 (32%) pacientes recibieron ambas modalidades con o sin cirugía alcanzaron sobrevividas a largo plazo. Durante el análisis univariado, los pacientes con metástasis cerebrales al diagnóstico ( $p < 0.01$ ), pacientes con una sola metástasis cerebral ( $p < 0.02$ ), y pacientes quienes recibieron tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia ( $p < 0.03$ ) tuvieron un resultado significativamente mejor. En conclusión, se puede lograr sobrevividas largas en aproximadamente el 25% de los pacientes al combinar el tratamiento de quimioterapia y radioterapia (111).

42. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo metastásico óseo, **se recomienda** quimioterapia con o sin radioterapia. **(Nivel de evidencia III, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio retrospectivo, multicéntrico del Grupo colaborativo internacional y global del cancer de celulas germinales, se recolectó la data de 123 pacientes con TCGT con metástasis ósea al diagnóstico. En los pacientes se encontró que es más frecuente que las metástasis óseas afectan múltiples sitios (61%), ya que, las metástasis óseas que se presenten como único sitio de metástasis es de 9%. Los pacientes con histología no seminoma fueron el 77% y seminoma en el 23% de los pacientes. Después de una media de seguimiento de 18 meses, la SLP y SG media fue de 21 y 98 meses respectivamente, la SLP y SG a los 2 años fueron de 34% y 45%. En el análisis univariado los factores pronósticos negativos fueron primario mediastinal (SLP; HR 1.92, 95% CI, 1.05-3.50; SG; HR 2.16; 95% CI, 1.14-4.09) y la presencia de metástasis hepáticas y/o cerebrales (SLP, HR 1.89, 95% CI, 1.13-3.17; SG; HR 1.91; 95% CI, 0.024), factor pronóstico favorable más fuerte para SLP fue el tener histología de seminoma puro (HR, 0.32,  $p = 0.011$ ) con una SLP y SG a los 2 años de 68% y 75% comparado a los 24% y 36% para los no seminoma. Este estudio no indica que el tratamiento multimodal mejora el pronóstico sobre la quimioterapia sola, sin embargo, el poder estadístico de estos resultados es limitado debido a la poca cantidad de pacientes en cada subgrupo específico (166). En otro estudio retrospectivo utilizando la base de datos del Grupo de estudio Internacional de factores pronósticos, Se estudió 104 pacientes con TCGT y metástasis óseas, dentro de esta base de datos todos los paciente recurrieron o progresaron luego de una quimioterapia a base de Cisplatino y recibieron quimioterapia a dosis convencionales o altas dosis de quimioterapia como primer tratamiento de rescate. A la recurrencia sólo 8 pacientes (8%) tuvieron solo metástasis óseas, la recurrencia concomitante a pulmón, cerebro, hígado y/o ganglionar fue de 40 (39%), 6 (6%), 27 (26%), y 69 (66%) pacientes respectivamente. El tratamiento de rescate fue de quimioterapia a dosis convencionales en 35 y altas dosis de quimioterapia en 69 pacientes. La tasa de respuesta objetiva de la quimioterapia de rescate fue de 81% (altas dosis) versus 43% (dosis convencionales;  $p < 0.001$ ). La mediana de seguimiento fue de 14 meses (1-161 meses). La SLP y SG media fue mayor en el tratamiento con altas dosis de quimioterapia comparado con las dosis convencionales de quimioterapia [SLP: 9 meses (IC 95%; 6-12; versus 5 meses (3-7),  $p < 0.01$ ; SG: 18 meses (12-24) versus 13 meses (8-18),  $p = 0.078$ ]. En conclusión los pacientes con metástasis óseas tienen un resultado reservado. Retrospectivamente el tratamiento de rescate de altas dosis de quimioterapia parece mejorar la respuesta al tratamiento y su resultado (167).

43. En pacientes con tumor de células germinales testicular metastásico cerebral con enfermedad residual a nivel cerebral posterior a quimioterapia y marcadores tumorales negativos, **se recomienda** manejo quirúrgico. **(Nivel de evidencia V, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio retrospectivo de la data de 2 estudios Fase II del grupo de estudio alemán de cáncer testicular, se recolectó la data de 50 pacientes con TCG y metástasis cerebral al diagnóstico y 19 pacientes con TCGT con metástasis cerebral a la

recurrencia, todos recibieron altas dosis de quimioterapia. El 86% de los pacientes con metástasis cerebral al diagnóstico respondió al tratamiento de altas dosis, y el 40% recibió adicionalmente radioterapia cerebral. El 44% alcanzó sobrevidas prolongadas luego del tratamiento primario y 16% luego de tratamiento de rescate (60% en total). Los 19 paciente con recurrencia cerebral recibieron el 78% quimioterapia, el 90% radioterapia y 63% cirugía. Solo el 26% logró sobrevidas prolongadas. En conclusión el manejo interdisciplinario con altas dosis de quimioterapia, radioterapia y cirugía nos lleva sobrevidas prolongadas en 60% de los pacientes con metástasis cerebral al diagnóstico y 26% en pacientes con recurrencia cerebral (115).

44. En pacientes con tumor de células germinales testicular metastásico cerebral con lesión única residual a nivel cerebral, posterior a quimioterapia y marcadores tumorales negativos, **se recomienda** radioterapia estereotáxica. **(Nivel de evidencia V, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio multicéntrico, retrospectivo, se recolectó la data de 27 pacientes con TCGT y metástasis cerebral. Veintiséis pacientes presentaron histología no seminomatosa y solo un paciente con histología de seminoma puro. Según la clasificación del consenso internacional de células germinales, 2 casos eran clasificados de buen pronóstico, 7 como pronóstico intermedio y 18 como pobre pronóstico. El tratamiento de quimioterapia fue administrado a todos los pacientes. Adicionalmente, la radioterapia cerebral total se le realizó a 10 pacientes, radioterapia estereotáctica a seis, radioterapia cerebral total y radioterapia estereotáctica en tres y resección quirúrgica completa en cinco pacientes. Tres pacientes sólo recibieron quimioterapia. La tasa de sobrevida de cáncer específico a los 5 y 10 años fue de 35.9% en ambos casos. Aquellos que presentaron una metástasis cerebral mostraron mejoría significativa en sobrevida en comparación con los pacientes con metástasis cerebrales múltiples. Los pacientes con tumor de células germinales con metástasis cerebral pueden ser manejados con combinación con radioterapia cerebral total, radioterapia estereotáctica y/o cirugía en combinación con quimioterapia, aunque la radioterapia estereotáctica está indicada en lesión única o en un máximo de 3 lesiones (168).

## E. MANEJO DEL TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES TESTICULAR EN SITUACIONES ESPECIALES

45. En pacientes con tumor de células germinales testicular con falla orgánica, **se recomienda** orquiectomía entre los cursos de quimioterapia o al completar la misma. **(Nivel de evidencia V, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio retrospectivo, se recolectó data de 33 pacientes con TCGT con enfermedad metastásica en los cuales se difiere la orquiectomía. La edad media fue de 34 años. Todos recibieron quimioterapia previo a la orquiectomía. La decisión de inicio de quimioterapia primero se debió a la gran carga tumoral y a la condición clínica del paciente al diagnóstico. El diagnóstico histológico de 23 pacientes se realizó por medio de biopsia de las metástasis, en los otros diez pacientes el diagnóstico se basó en marcadores tumorales, en las alteraciones testiculares y en compromiso retroperitoneal. Trece pacientes tuvieron diagnóstico de TCGT seminoma puro, diecisiete diagnóstico de TCGT no seminoma y tres con TCGT de tipo mixto. El régimen principal de quimioterapia fue BEP. Todos los pacientes con TCGT seminoma puro tuvieron tejido cicatricial luego de la orquiectomía, no tumor residual. Nueve de los 17 pacientes (52.9%) con TCGT no seminoma tenían tumor viable remanente en el tejido luego de la orquiectomía. Todos los pacientes con TCGT de tipo mixto tenían persistencia de seminoma invasivo. Veintisiete pacientes (81.8%) estaban libre de recurrencia y vivos luego de una media de 49 meses de seguimiento. Se concluye que el inicio de tratamiento con quimioterapia previo a la orquiectomía en casos seleccionados no afecta el resultado final del tratamiento (169).

46. En pacientes con tumor de células germinales testicular coriocarcinoma puro con extenso compromiso pulmonar y alto HCG, **se recomienda** iniciar con Cisplatino/Etopósido por 2 a 3 días continuando con la quimioterapia cuando el paciente haya mejorado su estado general. **(Nivel de evidencia V, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio retrospectivo se recolectó data de pacientes con diagnóstico de TCGT no seminoma y disnea al diagnóstico con alto riesgo de síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) y muerte en las primeras semanas luego del tratamiento de inducción convencional o del tratamiento con EP reducido a 3 días (Cisplatino 20 mg/m<sup>2</sup>/día y Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup>/día) que luego a los quince días se evaluaba si se indicaba Bleomicina y 2 días adicionales de EP, el esquema BEP clásico se iniciaba al día 21. Se recolectaron datos de 25 pacientes con TCG no seminoma con pobre pronóstico según IGCCCG con metástasis pulmonares y disnea al diagnóstico. La hCG media fue de 200.000 UI (11-8'920.000), y 18 (72%) de los pacientes tenían metástasis visceral no pulmonar. Quince pacientes recibieron tratamiento convencional, y el 87% desarrollo SDRA, de los cuales 10 fallecieron, y solo 4 (27%) pacientes tuvieron sobrevidas prolongadas. Por otro lado, 10 pacientes recibieron tratamiento a dosis reducidas, de los cuales 3 (30%) desarrollaron SDRA (p=0.01), de los cuales 2 fallecieron, y 4 (40%) eventualmente sobrevivieron. En otro estudio retrospectivo, de una sola institución, se evaluó a 20 paciente con diagnóstico de TCGT metastásico, que recibieron quimioterapia de inducción a bajas dosis con esquema Baby-BOP. Se reportan toxicidad y resultados, en comparación a grupo de control. El esquema bBOP estuvo bien tolerado, no hubo muertes relacionadas al tratamiento y muy pocas toxicidades relacionadas a la quimioterapia. Se asoció a disminución significativa de los valores de marcadores tumorales. El primer ciclo subsecuente de quimioterapia estándar se administró en una media de tiempo de 9.5 días del tratamiento inicial y no fue asociado a incremento de toxicidad. La sobrevida global a los 2 años de los pacientes con pobre pronóstico tratados con bBOP fue de 79% (95% CI: 48%-93%), no fue significativamente diferente a la sobrevida global a 2 años de 80% (95% CI: 55%-92%) de los pacientes con pobre pronóstico quienes no recibieron bBOP. Con este estudio se concluyó que el indicar quimioterapia a bajas dosis es seguro en pacientes seleccionados y no afecta el resultado final del tratamiento (170). En conclusión, la reducción inicial del tratamiento durante el primer curso de quimioterapia en pacientes con TCGT no seminoma de pobre pronóstico parece disminuir el riesgo de muertes tempranas (171).

47. En pacientes con tumor de células germinales testicular con insuficiencia renal crónica y FG: 50 - 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, **se recomienda** resolver la hidronefrosis con stent o nefrostoma previo al inicio de quimioterapia basada en sales de platino. **(Nivel de evidencia IV, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio retrospectivo de una sola institución, se recolectó data de 130 pacientes con diagnóstico de TCGT no seminoma metastásico con masa abdominal (>5cm). La tasa de filtrado glomerular se calculó con la depuración del <sup>51</sup>Cr-etilendiaminotetracético (EDTA), se encontró disminuida en 46 pacientes con evidencia radiográfica de hidronefrosis que en 84 pacientes con masa abdominales pero sin hidronefrosis (102 ml/min versus 139 ml/min; p<0.01). Los paciente que fueron tratados con esquemas de tratamiento a base de cisplatino, demostró una mejoría leve tempranamente y luego una caída de su función renal, en contraste con los pacientes tratados con esquema a base de Carboplatino en quienes la función renal si funciono. Los pacientes con hidronefrosis quienes no mostraron mejoría en la tasa de filtración glomerular luego del primer curso de quimioterapia tienen un mayor riesgo de desarrollar atrofia renal y un daño renal crónico. La nefrotoxicidad se puede evitar en estos pacientes si se usa tratamiento a base de Carboplatino o si se realiza algún procedimiento de drenaje como un stent ureteral o un nefrostoma (172). En otro estudio retrospectivo de una sola institución en Japón, se recolecta la data de los pacientes con diagnóstico de TCGT avanzado entre Junio 2002 y Agosto 2010. Se encontraron 56 pacientes que fueron tratados con esquemas de quimioterapia. De estos, 12 pacientes necesitaron la colocación de un stent ureteral

antes del inicio del tratamiento. La proporción de pacientes que necesitaron el stent fue significativamente mayor en los pacientes con seminoma puro en comparación con los no seminoma (47% y 12% respectivamente,  $p < 0.05$ ). Los stent ureterales fueron removidos luego de la quimioterapia o luego de la disección ganglionar retroperitoneal en todos los pacientes, excepto por un paciente que falleció durante el tratamiento. Estos 11 pacientes no presentaron recurrencia local ni a distancia con una media de seguimiento de 44 meses. El uso de stent ureteral aumentó la tasa de filtración glomerular a más de 60 ml/min antes de la quimioterapia en todos los pacientes, pero disminuye a menos de 60 ml/min en 6 de los 11 pacientes luego de la quimioterapia. En conclusión, el stent ureteral fue efectivo en mejorar la función renal antes de la quimioterapia, aunque se debe tomar especial atención en el deterioro de la función renal durante o luego de la quimioterapia (173).

48. En pacientes con tumor de células germinales testicular con insuficiencia renal crónica y FG: 30 - 50 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, **se sugiere** quimioterapia basada en sales de platino con hemodiálisis. **(Nivel de evidencia V, ESMO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En una serie de reporte de casos del Memorial Sloan Kettering Cancer Center 3 casos (2 casos con TCGT y 1 con carcinoma de células transicionales del uréter) con insuficiencia renal en tratamiento con hemodiálisis fueron tratados con Carboplatino 100 mg/m<sup>2</sup> en combinación con Etopósido para los pacientes con TCGT y Adriamicina y Vinblastina para el paciente con carcinoma del uréter. La hemodiálisis se realizó 24 horas posteriores a la administración de Carboplatino. Los dos pacientes con TCGT lograron respuesta completa, mientras que el paciente con carcinoma de células transicionales no se pudo evaluar la respuesta, pero no progreso. La dosis de Carboplatino fue incrementándose en un paciente mientras mejoraba la función renal. La eliminación del Carboplatino por medio de la hemodiálisis en los dos pacientes restantes fue la óptima. En conclusión, el Carboplatino puede indicarse en pacientes en hemodiálisis (174). En otro reporte de casos un paciente con 37 años con diagnóstico de TCG mixta, el primer ciclo de quimioterapia consistió en 50% de la dosis estándar de Cisplatino (10 mg/m<sup>2</sup>) y 60% de la dosis estándar de Etopósido diario (60 mg/m<sup>2</sup>) del día 1 al 5, seguido de hemodiálisis a la hora de terminada la infusión de la quimioterapia, no se le administró Ifosfamida por los primeros 2 ciclos por el riesgo de neurotoxicidad. La dosis se escaló al 100% de Cisplatino (20 mg/m<sup>2</sup>) y Etopósido (100 mg/m<sup>2</sup>) diario del día 1 al 5. En el tercer ciclo se administró dosis completa de Cisplatino, Etopósido e Ifosfamida. En el cuarto ciclo se administró dosis completa de Cisplatino y Etopósido pero solo el 75% de la dosis de Ifosfamida por complicaciones durante el tercer ciclo. El PET-CT reveló masa residual sin actividad metabólica, a los 15 meses de tratamiento, los marcadores tumorales eran normales y control radiográfico con respuesta completa. En conclusión el tratamiento con Cisplatino es posible en estos pacientes y lograr buenos resultados aun con daño renal, sin embargo hay riesgo de comprometer la vida del paciente al realizar estos tratamiento por las toxicidades que generan (175).

### 7.7.3 Esquemas de tratamiento sistémico en Tumor de células germinales testicular

A continuación se describen los esquemas de tratamiento utilizados en los diferentes escenarios en TCGT ([Tabla N°28](#))

**Tabla N° 28. Esquemas de tratamiento sistémico en TCGT**

Escenario	Esquema Siglas	Rango de dosis	AUNA (GRADE)
EC I Seminoma	Carboplatino x 1 curso	Carboplatino 7 AUC EV día 1	Fuerte a favor

	<b>Carboplatino x 2 cursos</b>	Carboplatino 7 AUC EV día 1 cada 21 días.	<b>Fuerte a favor</b>
<b>EC I No Seminoma</b>	<b>BEP x 1 curso</b>	Cisplatino 20 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Bleomicina 30 UI EV Día 1, 8 y 15 Cada ciclo cada 21 días.	<b>Fuerte a favor</b>
<b>EC II Seminoma</b>	<b>BEP x 3 cursos</b>	Cisplatino 20 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Bleomicina 30 UI EV Día 1, 8 y 15 Cada ciclo cada 21 días.	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>EP x 4 cursos</b>	Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Cisplatino 20 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Cada ciclo cada 21 días.	<b>Fuerte a favor</b>
<b>EC II No Seminoma</b>	<b>BEP x 3 cursos</b>	Cisplatino 20 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Bleomicina 30 UI EV Día 1, 8 y 15 Cada ciclo cada 21 días.	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>EP x 4 cursos</b>	Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Cisplatino 20 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Cada ciclo cada 21 días.	<b>Fuerte a favor</b>
<b>EC III Seminoma (Bajo Riesgo)</b>	<b>BEP x 3 cursos</b>	Cisplatino 20 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Bleomicina 30 UI EV Día 1, 8 y 15 Cada ciclo cada 21 días.	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>EP x 4 cursos</b>	Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Cisplatino 20 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Cada ciclo cada 21 días.	<b>Fuerte a favor</b>
<b>EC III Seminoma (Riesgo Intermedio)</b>	<b>BEP x 4 cursos</b>	Cisplatino 20 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Bleomicina 30 UI EV Día 1, 8 y 15 Cada ciclo cada 21 días.	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>VIP x 4 cursos</b>	Etoposido 75 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Ifosfamida 1200 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 MESNA 240 mg/m <sup>2</sup> a las 0, 4 y 8 horas de ifosfamida día 1-5 Cisplatino 20 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Cada ciclo cada 21 días.	<b>Débil a favor</b>
<b>EC III No Seminoma (Bajo Riesgo)</b>	<b>BEP x 3 cursos</b>	Cisplatino 20 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Bleomicina 30 UI EV Día 1, 8 y 15 Cada ciclo cada 21 días.	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>EP x 4 cursos</b>	Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Cisplatino 20 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Cada ciclo cada 21 días.	<b>Fuerte a favor</b>

<b>EC III No Seminoma (Riesgo Intermedio)</b>	<b>BEP x 4 cursos</b>	Cisplatino 20 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Bleomicina 30 UI EV Día 1, 8 y 15 Cada ciclo cada 21 días.	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>VIP x 4 cursos</b>	Etoposido 75 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Ifosfamida 1200 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 MESNA 240 mg/m <sup>2</sup> a las 0, 4 y 8 horas de ifosfamida día 1-5 Cisplatino 20 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Cada ciclo cada 21 días.	<b>Débil a favor</b>
<b>EC III No Seminoma (Alto Riesgo)</b>	<b>BEP x 4 cursos</b>	Cisplatino 20 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Bleomicina 30 UI EV Día 1, 8 y 15 Cada ciclo cada 21 días.	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>VIP x 4 cursos</b>	Etoposido 75 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Ifosfamida 1200 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 MESNA 240 mg/m <sup>2</sup> a las 0, 4 y 8 horas de ifosfamida día 1-5 Cisplatino 20 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Cada ciclo cada 21 días.	<b>Débil a favor</b>
<b>Segunda Línea</b>	<b>PEI/VIP x 4 cursos</b>	Etoposido 75 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Ifosfamida 1200 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 MESNA 240 mg/m <sup>2</sup> a las 0, 4 y 8 horas de ifosfamida día 1-5 Cisplatino 20 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Cada ciclo cada 21 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>TIP x 4 cursos</b>	Paclitaxel 250 mg/m <sup>2</sup> Infusión continua de 24 horas día 1 Ifosfamida 1.5 gr/m <sup>2</sup> EV Día 2-5 Cisplatino 25 mg/m <sup>2</sup> EV Día 2-5 Cada ciclo cada 21 días	<b>Fuerte a favor</b>
		Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1, Infusión de 3 horas Ifosfamida 1.2 gr/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Cisplatino 20 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Cada ciclo cada 21 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>TI-CE</b>	Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1 Ifosfamida 2 gr/m <sup>2</sup> EV Día 2-4 <i>TI cada 2 semanas por 2 ciclos</i> Seguido de, Carboplatino 8 AUC EV Etopósido 400 mg/m <sup>2</sup> <i>CE cada 3 semanas por 3 ciclos de</i>	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>VIP-CE</b>	Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 Ifosfamida 1200 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 MESNA 240 mg/m <sup>2</sup> a las 0, 4 y 8 horas de ifosfamida día 1-5 Cisplatino 20 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-5 <i>VIP por 1 ciclo seguido de,</i> Carboplatino 500 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-3	<b>Fuerte a favor</b>

		Etopósido 500 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-3 <i>CE cada 3 semanas por 3 ciclos</i>	
	<b>Indiana-CE</b>	Carboplatino 700 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-3 Etopósido 750 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1-3 1º curso en los días 5, 4 y 3 previos a trasplante de médula ósea y el 2º curso cuando haya recuperación hematología	<b>Fuerte a favor</b>
<b>Tercera Línea</b>	<b>GEMOX</b>	Gemcitabina 1000 - 1200 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1 y 8, cada 3 semanas Oxaliplatino 130 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1, cada 3 semanas	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>Gemcitabina Paclitaxel</b>	Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1, 8 y 15, cada 4 semanas Paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1, 8 y 15, cada 4 semanas	<b>Débil a favor</b>
	<b>Gemcitabina Oxaliplatino Paclitaxel</b>	Gemcitabina 800 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1 y 8 Oxaliplatino 130 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1 Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> EV Día 1 y 8, cada 3 semanas	<b>Débil a favor</b>
	<b>Etopósido oral</b>	50 mg/m <sup>2</sup> /día VO Continuo	<b>Débil a favor</b>
EV: Endovenoso, VO: vía oral Nota: las dosis de las drogas propuestas en cada esquema de tratamiento, han sido tomadas de los estudios citados en la evidencia mostrada en el <a href="#">apartado 7.7.2</a>			

#### 7.7.4 Eventos adversos o colaterales del tratamiento.

A continuación los eventos adversos o colaterales de Quimioterapia ([Tabla N°29](#)).

**Tabla N° 29. Eventos adversos o colaterales de Quimioterapia**

Tipo	Evento adverso
<b>Sales de Platino</b>	
Cisplatino	Hematológicos: Mielosupresión (25 - 30%) GI: náuseas y vómitos (76 - 100%) Ototoxicidad: dosis dependiente (30%) Hidro - electrolítico: hipomagnesemia, hipokalemia, hipocalcemia (20 - 40%) Renal: insuficiencia renal (28 - 36%) Hepática: hipertransaminasemia transitoria (15 - 37%) Sensorial: neuropatía sensorial dosis dependiente
Carboplatino	Hematológicos: anemia (71 - 90%, G3-4:21%) neutropenia (67%, G 3-4:15-26%), trombocitopenia (62%, G 3-4: 25 - 35%) GI: náuseas y vómitos (65 - 81%)

	<p>Hidro-electrolítico: hipomagnesemia, hipokalemia, hipocalcemia (20 – 40%)  Renal: insuficiencia renal (18%)  Hepática: hipertransaminasemia transitoria (15 – 37%)  Sensorial: neuropatía sensorial reversible (5 – 10%).</p>
Oxaliplatino	<p>Hematológicos: anemia (64%, G3-4:1%), leucopenia (13%), trombocitopenia (30% grado 3-4: 3%)  GI: náuseas y vómitos (37 - 64%), diarrea (46%), dolor abdominal (31%), estreñimiento (31%), anorexia (20%), estomatitis (14%)  Hidro - electrolítico: deshidratación (5%), hipokalemia (3%)  Hepático: elevación de TGO (54% grado 3-4: 4%), elevación de TGP (36%, grado 3-4: 1%), aumento de bilirrubina total (13%, grado 3-4: 5%).  Renal: Insuficiencia renal (5-10%)  Sensorial: Neuropatía periférica (puede ser dosis limitante; 76% - 92%; aguda 65%; grado 3-4: 5%; persistente 43%; grado 3-4: 3%)</p>
<b>Taxanos</b>	
Paclitaxel	<p>Hematológicos: Neutropenia (14 – 98%, nadir 11º día y se recupera al 15-21º día), trombocitopenia (1 – 20%), anemia (2 – 90%).  Cardiovascular: EKG anormal (14 – 23%), edema (21%), hipotensión (4 – 12%).  GI: Náuseas y vómitos (52%), diarrea (38%), mucositis (3 - 35%) dolor abdominal con paclitaxel intraperitoneal, elevación de transaminasas (19%), y de fosfatasa alcalina (22%), astenia.  Neurológico: Neuropatía periférica (7 – 70%), artralgias/mialgias (60%), debilidad (17%).  Piel y anexos: Síndrome mano pie, alopecia (87%), rash (12%).  Reacción de hipersensibilidad: 31 – 45%</p>
<b>Análogos de Nucleósidos</b>	
Gemcitabina	<p>Hematológicos: neutropenia (7 – 63%), trombocitopenia (24 – 36%), anemia (2 – 73%)  Cardiovascular: edema periférico (20%)  GI: náusea y vómitos (3 - 70%), diarrea (19 – 30%), estomatitis (10 – 11%), elevación de transaminasas (4 – 72%), incremento de bilirrubinas (4 – 26%)  Renal: proteinuria (32 – 45%), hematuria (1 – 35%), BUN incrementado (16%)  Neurológico: fiebre (40% a las 6 – 12 horas de terminada la infusión), somnolencia (11%)  Piel y anexos: rash (30%), alopecia (16%), prurito (13%).</p>
<b>Alquilantes</b>	
Ifosfamida	<p>Hematológica: Mielosupresión dosis limitante, la neutropenia ocurre entre el 7º – 14º día y se recupera el día 21º, la trombocitopenia suele ocurrir con dosis altas de tratamiento.  Cardíaca: Observada con dosis altas de la droga y se hace frecuente luego de la infusión de antraciclinas.  Gastrointestinal: Náuseas y vómitos a partir de las 2 – 4 horas de infusión hasta las 24h.  Renal: Insuficiencia renal. SIADH.  Cistitis hemorrágica (5 – 10%).  Piel y anexos: Hiperpigmentación de piel y uñas, alopecia: inicia 3 a 6 semanas después de iniciado el tratamiento.  Hipersensibilidad: Rinitis e irritación faríngea, usualmente se resuelve a los</p>

	3 días de culminada la infusión o uso de la misma. Fertilidad: Amenorrea con falla ovárica, la esterilidad podría ser permanente.
<b>Antibióticos</b>	
Bleomicina	Dermatológico: en 50% eritema, rash, hiperqueratosis, vesiculación y peeling palmo-plantar, hiperqueratosis (50%) GI: Estomatitis y mucositis (30%) Respiratorio: Taquipnea, neumonitis intersticial aguda y crónica; y fibrosis pulmonar (5-10%) Misceláneo: Reacción febril aguda (25-50%)
<b>Podofilotoxina</b>	
Etopósido	Dermatológicos: Alopecia (33-44%), rash (35) Gastrointestinal: Náuseas y vómitos (37%), Estomatitis (11%), anorexia (16%) Hematológico y oncológico: Neutropenia (88%, G4: 37%), leucopenia (91%, G4:17%), anemia (72%; G3-4: 19%), trombocitopenia (23%; grado 4: 9%), Infección: Infección (G3-4: 10.9%) Neuromuscular y esquelético: debilidad (39%)
Diedra L Bragalone, PharmD, MBA, Drug information handbook for oncology, 14° ed, editorial Lexicomp, 2017.	

### 7.7.5 Signos de alarma

Los signos de alarma en el paciente con diagnóstico de TCGT están relacionados a los eventos adversos secundarios a la terapia grado 3 ó más ([acápite 7.7.4](#)).

### 7.7.6 Criterios de seguimiento en TCGT

El paciente con TCGT requiere un continuo seguimiento debido a la probabilidad de recurrencia de la enfermedad, por lo que es necesario un seguimiento permanente del grupo multidisciplinario de tumores urogenitales ([Tabla N°30](#) y [Tabla N°31](#)).

**Tabla N° 30. Seguimiento en pacientes con TCGT tipo seminoma puro**

TCGT tipo seminoma puro EC I: Seguimiento después de orquiectomía					
	Año (en intervalos mensuales)				
	1	2	3	4	5
<b>HCL y EF</b> <sup>a,b</sup>	cada 3 - 6m	cada 6 - 12m	cada 6 - 12m	anual	anual
<b>TAC AP</b> <sup>c,d</sup>	a 3, 6, y 12 m	cada 6 - 12m	cada 6 - 12m	cada 12 - 24m	

<b>RX de tórax</b>	Si está indicado clínicamente, TAC de tórax c/c en pacientes sintomáticos				
<b>TCGT tipo seminoma puro EC I: Seguimiento después de quimioterapia o radioterapia adyuvante</b>					
	<b>Año (en intervalos mensuales)</b>				
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>HCL y EF<sup>a,b</sup></b>	cada 6 - 12m	cada 6 - 12m	anual	anual	anual
<b>TAC AP<sup>c,d</sup></b>	anual	anual	anual	-	
<b>RX de tórax</b>	Si está indicado clínicamente, TAC de tórax c/c en pacientes sintomáticos				
<b>TCGT tipo seminoma puro EC IIA y EC IIB sin masa bulky: Seguimiento después de radioterapia o quimioterapia</b>					
	<b>Año (en intervalos mensuales)</b>				
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>HCL y EF<sup>a,b</sup></b>	cada 3m	cada 6m	cada 6m	cada 6m	cada 6m
<b>TAC AP c/c<sup>e</sup></b>	al 3m, luego 6 - 12m	anual	anual	Si está indicado clínicamente	
<b>RX de tórax<sup>f</sup></b>	cada 6m	cada 6m	-		
<b>TCGT tipo seminoma puro EC IIA y EC IIB con masa bulky: Seguimiento después de radioterapia o quimioterapia</b>					
	<b>Año (en intervalos mensuales)</b>				
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>HCL, EF y MT<sup>b</sup></b>	cada 2m	cada 6m	cada 6m	cada 6m	anual
<b>TAC AP c/c<sup>e,f,h</sup></b>	cada 4m	cada 6m	anual	anual	Si está indicado clínicamente
<b>RX de tórax<sup>f</sup></b>	cada 2m	cada 3m	anual	anual	anual
HCL: Historia clínica, EF: Examen físico, MT: Marcadores tumorales, TAC AP: tomografía de abdomen y pelvis, RX: radiografía. a. Marcadores tumorales son opcionales b. Ecografía testicular si el examen físico es dudoso c. con o sin contraste d. TAC no es recomendado más allá de los 5 años e. En casos seleccionados puede considerarse la RNM abdomino pélvica que reemplace a la TAC de abdomen y pelvis. f. Radiografía de tórax puede ser usado de manera rutinaria en el seguimiento, sin embargo la TAC de tórax c/c es preferido ante síntomas torácicos. g. Pacientes en quienes se realizó DGRT y se encontró enfermedad pN0 se necesita solo una TAC AP al 3 - 4 mes post operatorio y luego cuando esté clínicamente indicado. h. Pacientes con PET-CT negativo y masa residual > 3 cm posterior a quimioterapia pueden tener seguimiento con TAC AP c/c cada 6 meses el primer año, luego anualmente hasta el 5 año.					
<b>Fuente: Testicular Cancer. Version 1. 2019. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN)</b>					

**Tabla N° 31. Seguimiento en pacientes con TCGT tipo no seminoma**

TCGT tipo no seminoma EC I sin factores de riesgo: Vigilancia activa					
	Año (en intervalos mensuales)				
	1	2	3	4	5
HCL, EF y MT <sup>b</sup>	cada 2m	cada 3m	cada 4-6m	cada 6m	anual
TAC AP c/c <sup>e</sup>	cada 4-6m	cada 6-12m	anual	Si está indicado clínicamente	
RX de tórax <sup>f</sup>	al 4m y 12m	anual	anual	anual	anual
TCGT tipo no seminoma EC I con factores de riesgo: Vigilancia activa					
	Año (en intervalos mensuales)				
	1	2	3	4	5
HCL, EF y MT <sup>b</sup>	cada 2m	cada 3m	cada 4-6m	cada 6m	anual
TAC AP c/c <sup>e</sup>	cada 4m	cada 4-6m	cada 6m	anual	Si está indicado clínicamente
RX de tórax <sup>f</sup>	cada 4m	cada 4-6m	cada 6m	anual	
TCGT tipo no seminoma EC IA/B: Seguimiento de quimioterapia adyuvante o LGRT primaria					
	Año (en intervalos mensuales)				
	1	2	3	4	5
HCL, EF y MT <sup>b</sup>	cada 3m	cada 3m	cada 6m	cada 6m	anual
TAC AP c/c <sup>e</sup>	anual	anual	-		
RX de tórax <sup>f</sup>	cada 6-12m	anual	-		
TCGT tipo no seminoma EC II - III: Seguimiento después RC a quimioterapia con o sin DGRT posterior a quimioterapia					
	Año (en intervalos mensuales)				
	1	2	3	4	5
HCL, EF y MT <sup>b</sup>	cada 2m	cada 3m	cada 6m	cada 6m	cada 6m
TAC AP c/c <sup>e,g</sup>	cada 6m	cada 6-12m	anual	-	
RX de tórax <sup>f</sup>	cada 6m	cada 6m	anual	anual	-
TCGT tipo no seminoma EC IIA/B: Seguimiento después de DGRT y quimioterapia adyuvante					
	Año (en intervalos mensuales)				

	1	2	3	4	5
<b>HCL, EF y MT<sup>b</sup></b>	cada 6m	cada 6m	anual	anual	anual
<b>TAC AP c/c<sup>e,g</sup></b>	4m post DGRT	Si está indicado clínicamente			
<b>RX de tórax<sup>f</sup></b>	cada 6m	anual	anual	anual	anual
<b>TCGT tipo no seminoma EC IIA/B: Seguimiento después de DGRT sin quimioterapia adyuvante</b>					
	<b>Año (en intervalos mensuales)</b>				
	1	2	3	4	5
<b>HCL, EF y MT<sup>b</sup></b>	cada 2m	cada 3m	cada 4m	cada 6m	anual
<b>TAC AP c/c<sup>e</sup></b>	al 3-4m	anual	Si está indicado clínicamente		
<b>RX de tórax<sup>f</sup></b>	cada 2-4m	cada 3-6m	anual	anual	anual
HCL: Historia clínica, EF: Examen físico, MT: Marcadores tumorales, TAC AP: tomografía de abdomen y pelvis, RX: radiografía. a. Marcadores tumorales son opcionales b. Ecografía testicular si el examen físico es dudoso c. con o sin contraste d. TAC no es recomendado más allá de los 5 años e. En casos seleccionados puede considerarse la RNM abdomino pélvica que reemplace a la TAC de abdomen y pelvis. f. Radiografía de tórax puede ser usado de manera rutinaria en el seguimiento, sin embargo la TAC de tórax c/c es preferido ante síntomas torácicos. g: Pacientes en quienes se realizó DGRT y se encontró enfermedad pN0 se necesita solo una TAC AP al 3 - 4 mes post operatorio y luego cuando esté clínicamente indicado. h: Pacientes con PET-CT negativo y masa residual > 3 cm posterior a quimioterapia pueden tener seguimiento con TAC AP c/c cada 6 meses el primer año, luego anualmente hasta el 5 año.					
<b>Fuente:</b> Testicular Cancer. Version 1. 2019. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN)					

### 7.7.7 Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con TCGT avanzado proviene de un análisis de 5202 pacientes con TCGT de tipo no seminoma y 660 pacientes de tipo seminoma, basado en la histología y la clasificación de riesgo (176).

Los pacientes que recurren luego de de la quimioterapia pueden subdividirse según varios factores de riesgo que incluyen el tiempo de respuesta desde el tratamiento inicial hasta la recurrencia, histología (seminoma, no seminoma), el sitio primario de TCGT (testicular, extratesticular), y varios otros factores como marcadores tumorales, sitios de metástasis, dichos factores permitieron la creación de un modelo pronóstico en el paciente con enfermedad recurrente. ([acápite 7.6.1](#), Índice Pronóstico Internacional en Tumor de células germinales: IGCCCG-2) (177).

### 7.8 Complicaciones

Las complicaciones por tratamiento de los pacientes de TCG se tratarán como complicaciones en relación al tratamiento quirúrgico, de radioterapia y del tratamiento por quimioterapia.

### 7.8.1 Complicaciones quirúrgicas.

A continuación se describe las complicaciones de la Cirugía ([Tabla N°32](#))

**Tabla N° 32. Complicaciones de la cirugía**

Tipo	Complicaciones
Orquiectomía Radical Inguinal	La más frecuentes es sangrado por herida operatoria. Hematoma escrotal, retroperitoneal Hernia inguinal
Orquiectomía Parcial	Infertilidad, hipogonadismo Hernia Inguinal.
Linfadenectomía retroperitoneal	Disfunción sexual Infertilidad Resección de Vena cava infrarrenal Laceraciones aórticas. Problemas pulmonares post bleomicina por altas concentraciones de oxígeno durante el acto quirúrgico.

### 7.8.2 Complicaciones de Radioterapia

A continuación se describe las complicaciones de la radioterapia ([Tabla N°33](#))

**Tabla N° 33. Complicaciones de la radioterapia**

Tipo	Complicaciones
Radioterapia Testicular	Infertilidad Insuficiencia de células de Leydig
Radioterapia paraaórtica	Fatiga Mielosupresión Coloración de piel Fertilidad diezmada

### 7.8.3 Complicaciones por Quimioterapia

Se abordará las complicaciones tardías más relevantes como toxicidad pulmonar, toxicidad renal, infertilidad, toxicidad cardiovascular, toxicidad neurológicas y segundas neoplasias.

#### - Toxicidad Pulmonar

La toxicidad pulmonar por Bleomicina es la toxicidad más seria, asociada a la quimioterapia por TCGT, en especial la neumonitis y la fibrosis pulmonar. La incidencia de daño pulmonar por Bleomicina es acumulativa, incrementando significativamente por encima de 450 UI. Los factores predictivos de toxicidad pulmonar son la edad avanzada, tratamiento torácico con radioterapia previa, y daño renal (178).

En aproximadamente el 50% de todas las muertes relacionadas a quimioterapia en pacientes con TCG son debido a la fibrosis pulmonar inducida por Bleomicina, la cual es fatal en un 50% de los pacientes. La incidencia fatal de la toxicidad pulmonar por Bleomicina en 4 cursos de BEP es de 1-2%, pero es menos de 1% cuando se limita a 3 cursos. El bajo riesgo se puede deber al hecho de que la Bleomicina se suspende si el paciente presenta sintomatología temprana de neumonitis (96,179).

Signos y síntomas sugestivos de toxicidad pulmonar temprana incluye tos no productiva, disnea de esfuerzo y crepitantes bibasales. Nódulos pulmonares se podrían observar en las imágenes radiográficas, aunque estos hallazgos no tienen correlación con daño a largo tiempo. Aunque, es de práctica común suspender la bleomicina si se observan cambios radiográficos durante el tratamiento con Bleomicina (180).

A pesar de realizar pruebas funcionales pulmonares, estas no son sensibles ni específicas para toxicidad pulmonar por Bleomicina. Aunque la mejor prueba diagnóstica de detección temprana es la medición de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) (181).

La disminución del DLCO puede ser el único signo temprano de daño pulmonar. En la mayoría de hospitales, las pruebas funcionales pulmonares se piden previo al inicio de quimioterapia y se utilizan como pruebas de base, y estas se solicitan al inicio de cada curso de tratamiento y son realizadas por un neumólogo oncólogo. Muchos autores recomiendan la suspensión de la Bleomicina si observa una caída de 40% o si hay una disminución del 60% del valor basal de los pacientes (182,183).

Toxicidad pulmonar tardía, se presenta además por dosis acumuladas de Cisplatino desarrollando enfermedad restrictiva pulmonar.

Se recomienda que los pacientes tratados con Bleomicina eviten ser expuestos a altas concentraciones de oxígeno (sea en SOP o otro lugar), a menos que sea médicamente necesario al manejar una hipoxemia. Si se les realiza algún tratamiento en SOP se necesitaría un buen manejo hídrico, con fluidos o con componentes sanguíneos.

#### - **Toxicidad Renal**

La toxicidad renal está asociada a la administración de Cisplatino. A pesar del tratamiento profiláctico, como es la hidratación profusa y diuresis durante la administración del tratamiento, en un pequeño grupo de pacientes desarrollan disminución en la filtración glomerular a causa del Cisplatino.

La información más extensa proviene de un estudio de 1206 pacientes a quienes se les trata con BEP. La tasa de filtración glomerular fue medida previo al tratamiento, post tratamiento y al año, a los 3 años y a los 5 años. La disminución de la tasa de filtración glomerular para los pacientes que recibieron 3, 4 y 5 cursos de BEP fueron 11%, 15% y 26%, respectivamente. Estos cambios fueron parcialmente reversibles. El estudio también observó aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares y muerte, pero cambios agudos en la tasa de filtración no estuvo correlacionado con el incremento de toxicidad cardiovascular tardía (184).

Los desórdenes electrolíticos, donde la pérdida persistente de electrolitos es una de las manifestaciones de toxicidad renal tardía por Cisplatino. En 2 series, se evidencia que

entre el 20-30% de los pacientes tratados presentan hipomagnesemia y/o hipofosfatemia con un promedio de seguimiento de 4 años a la quimioterapia (185,186).

#### - Toxicidad Gonadal

Espermatogénesis, la quimioterapia basada en Cisplatino afecta la fertilidad y el daño esta directamente relacionado a la dosis, sin embargo no afecta la motilidad espermática. La probabilidad de recuperación de la espermatogénesis está relacionado a la intensidad del tratamiento (la cantidad de cursos, y a la dosis administrada), la edad del paciente al momento del diagnóstico y la severidad de azoospermia pre-tratamiento (187–189).

En al menos un estudio, no se reportan deficiencia en la fertilidad a largo plazo en los pacientes quienes fueron tratados con 2 cursos de BEP de forma adyuvante en pacientes con estadios tempranos de la enfermedad (141).

En contraste, luego de 3 o 4 cursos de tratamiento, la mayor parte de los pacientes desarrollan reducción transitoria de la espermatogénesis que afectan como mínimo de 10 a 14 meses post tratamiento. Aproximadamente a los 3 años, el 70% de los pacientes recuperan la producción de esperma (190–192).

#### - Toxicidad Cardiovascular

Mucha evidencia sugiere que la toxicidad vascular es una de las más importantes consecuencias tardías del tratamiento a base de Cisplatino en el tratamiento de los pacientes con TCGT. Los mayores problemas cardiovasculares relacionados son dislipidemia, hipertensión, aterosclerosis temprana, enfermedad arterial coronaria, fenómeno de Raynaud y eventos tromboembólicos. Los pacientes con sobredosis largas tienen un riesgo incrementado para desarrollar un perfil cardiovascular de riesgo desfavorable y de enfermedad cardiovascular (193–195).

Los eventos tromboembólicos han aumentado en incidencia durante el transcurso del tiempo, en especial las trombosis venosas profundas y de embolismo pulmonar en pacientes con TCGT que recibieron tratamiento basado en Cisplatino. En al menos un reporte, se observa que la gran superficie corporal ( $> 1.9 \text{ m}^2$ ) y la elevación de la DHL, predispone a los pacientes para los eventos tromboembólicos. El riesgo de eventos tromboembólicos durante el tratamiento fue de 4% y 26% para pacientes sin factores de riesgo y para aquellos con por lo menos un factor de riesgo, respectivamente (196,197).

#### - Toxicidad Neurológica

El Cisplatino causa neuropatía axonal y esto afecta predominantemente a largas fibras sensitivas mielinizadas. El daño primario se da a nivel del ganglio de la raíz dorsal, pero el nervio periférico también es afectado.

La mayor parte de los pacientes experimentan algún grado de neuropatía durante el tratamiento del cáncer testicular, además puede ocurrir un deterioro a los 3 meses de terminado el tratamiento. Los pacientes típicamente se quejan de parestesias, disestesias y alteraciones de posición y de vibración, que comienza en los dedos de pies y manos y se propaga a nivel proximal. Los pacientes con neuropatía leve pueden seguir recibiendo dosis plenas de Cisplatino, pero, una vez que la neuropatía se vuelve más severa y comienza a interferir con la función neurológica, se debe valorar el riesgo de una

potencial neuropatía discapacitante versus el beneficio de continuar con tratamiento (198–200).

La neuropatía en la gran mayoría de los pacientes eventualmente mejora, pero la recuperación comúnmente es incompleta. La persistencia de los síntomas de neuropatía sensorial se reportan en un 20-30% aproximadamente de los casos (201).

La ototoxicidad, es otra complicación frecuente por Cisplatino. Algún tipo de pérdida de la audición es reportado en aproximadamente el 50% de los pacientes que fueron a tratamiento por cáncer testicular, la pérdida de la audición por audiometría puede detectarse en aproximadamente el 90% de los pacientes y generalmente se asocia a tinnitus. Generalmente la pérdida de la audición se resuelve parcialmente con el tiempo, aunque las pruebas audiométricas han encontrado que aproximadamente el 80% de los pacientes a los 4 años aún presentan una pérdida significativa de la audición. El riesgo de ototoxicidad por Cisplatino depende de la dosis y la cantidad de cursos recibidos (202,203).

#### - **Segundas neoplasias**

Tumores sólidos, el riesgo de muerte por segundas neoplasias es 2 a 3 veces mayor en pacientes tratados de cáncer testicular que la población general.

El estudio más grande incluyó a 40,576 pacientes ya tratados de cáncer testicular de 14 bases de datos de estudios poblacionales en Europa y Norteamérica, más de 7800 pacientes fueron seguidos por 20 años y 2065 fueron seguidos por 30 años.

En los pacientes a 10 años de tratamiento con una edad promedio de 35 años, el riesgo relativo (RR) de desarrollar un tumor sólido en comparación a hombres con las mismas características de edad fue de 1.9 (IC 95%, 1.8-2.1).

Los riesgos relativos para cáncer de pulmón (RR 1.5, IC 95%, 1.2-1.7), de colon (RR 2, IC 95% 1.7-2.5), de vejiga (RR 2.7, IC 95%, 2.2-3.1), de páncreas (RR 3.6, IC 95%, 2.8-4.6) y gástrico (RR 4, IC 95%, 3.2-4.8), estos representaron casi el 60% del total de tumores sólidos. En contraste con otros estudios, este estudio encontró que había también riesgo elevado de mesotelioma (RR 3.4, IC 95%, 1.7-5.9) y de cáncer esofágico (RR 1.7, IC 95%, 1-2.6).

El RR y el riesgo absoluto de segunda neoplasia, disminuyó con mayor edad al diagnóstico de cáncer testicular.

El riesgo de desarrollar una segunda neoplasia se observó en los pacientes tratados con solo quimioterapia (RR 1.8, IC 95%, 1.3-2.5), radioterapia sola (RR 2, IC 95%, 1.9-2.2) y con ambas modalidades (RR 2.9, IC 95%, 1.9-4.2) (204).

Leucemia, los pacientes tratados de cáncer testicular también tienen riesgo incrementado de desarrollar leucemia.

Los estudios actuales que evaluaron grandes números de pacientes tratados con cáncer testicular sugieren que la incidencia de leucemia es baja, 0.5%, en los pacientes que típicamente recibieron 3 o 4 cursos de BEP, en donde la dosis acumulativa de Etopósido es de <2000 mg/m<sup>2</sup> (204–206).

Opuestamente, el uso prolongado de altas dosis de Etopósido está asociado con riesgo significativamente alto de leucemia mieloide que generalmente es refractaria a

tratamiento. La leucemia inducida por Etopósido se caracteriza por presentarse a 2 o 3 años luego del tratamiento y produce una translocación cromosómica que involucra el brazo largo del cromosoma 11 (11q23). El riesgo de leucemia puede llegar a 5% en aquellos pacientes que recibieron  $>2000 \text{ mg/m}^2$ , representando 336 veces más riesgo de leucemia (207–209).

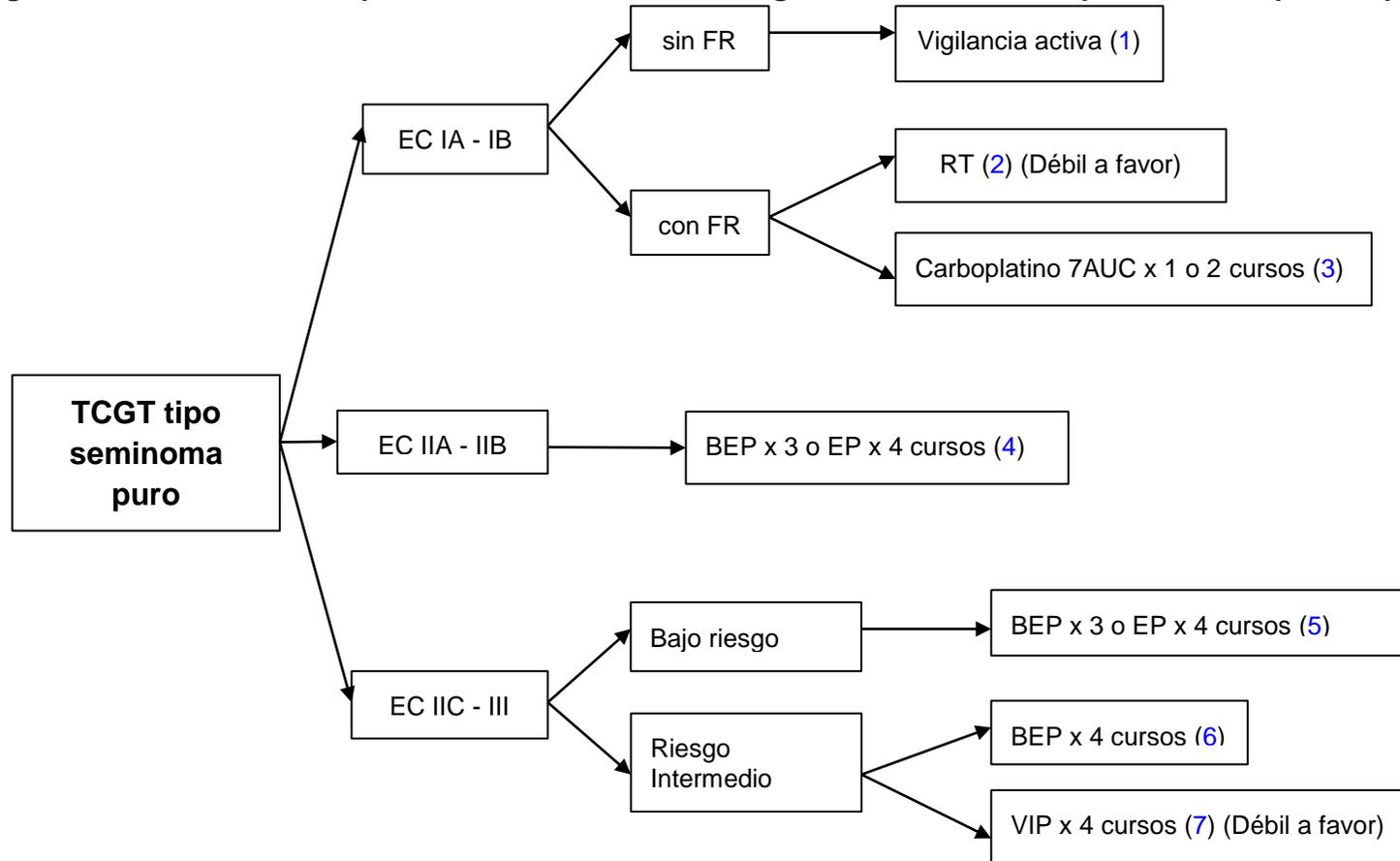
### **7.9 Criterios de referencia y contrareferencia**

El sistema de referencia y contrareferencia es el conjunto ordenado de procedimientos asistenciales y administrativos, a través del cual se asegura la continuidad de la atención de las necesidades de salud de los usuarios, con la debida oportunidad, eficacia y eficiencia; transfiriendo de la comunidad o establecimiento de salud de menor capacidad resolutive a otro de mayor capacidad resolutive (210).

Oncosalud es una clínica de alta especialidad oncológica en promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación así como una gran capacidad resolutive por contar con recursos humanos y tecnológicos que brindan una atención de calidad según los más altos estándares; es considerada como parte del tercer nivel de atención (III E) dentro del Sistema de Salud. Al ser una entidad privada no adopta las indicaciones de referencia y contrareferencia del Ministerio de Salud.

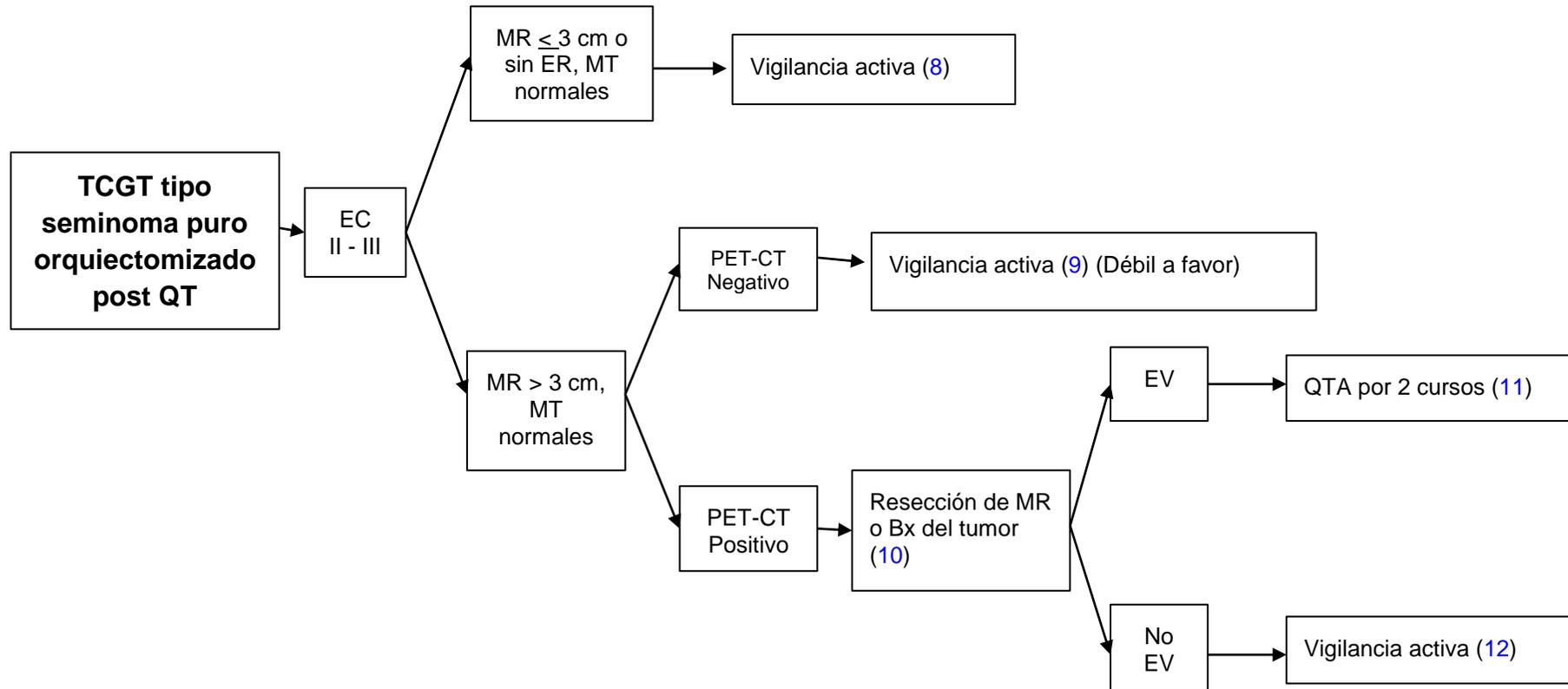
### 7.10 Algoritmos de Manejo del Tumor de células germinales testicular

#### Algoritmo N° 1: Tratamiento primario del Tumor de células germinales testicular tipo Seminoma puro orquiectomizado



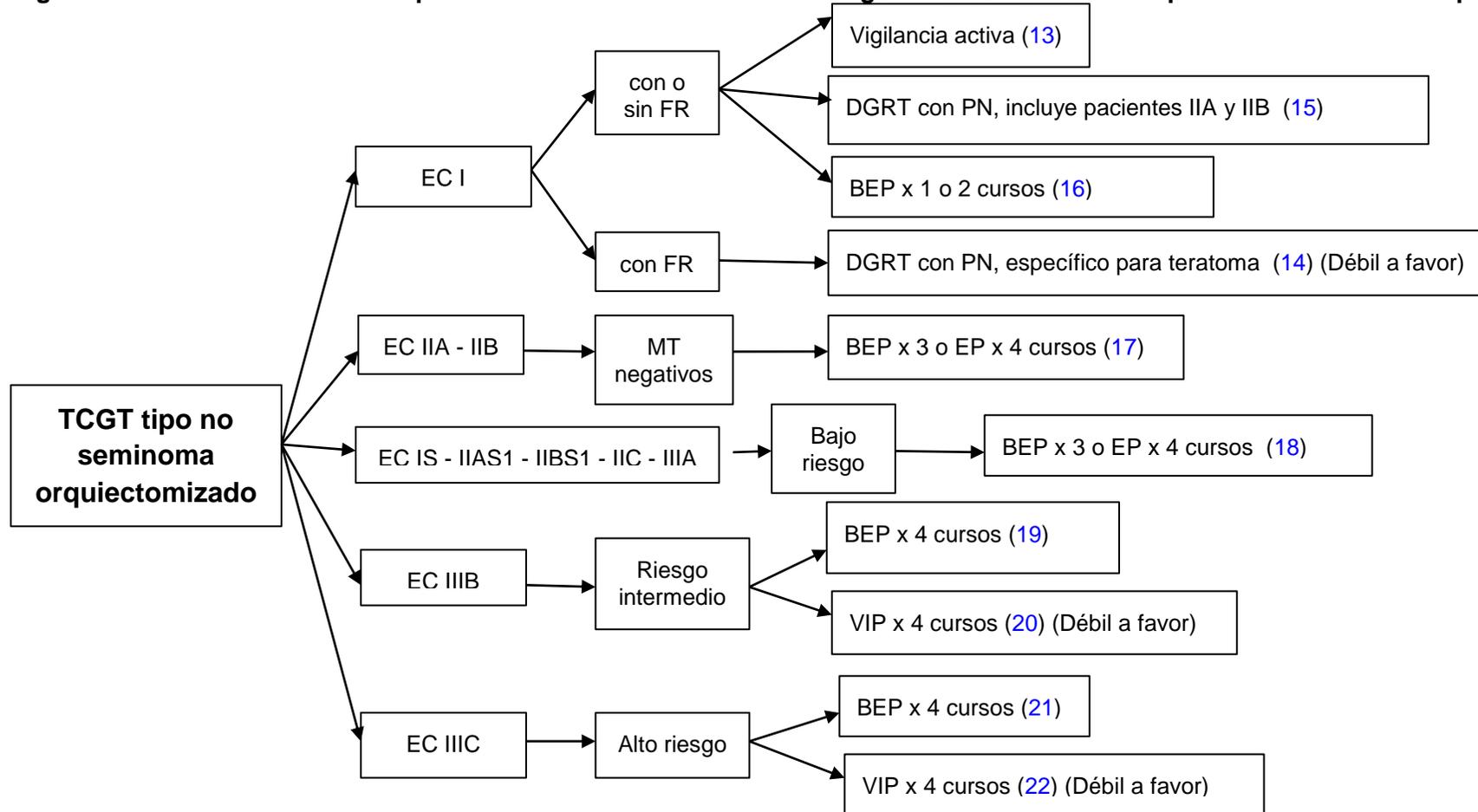
FR: factores de riesgo. Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.7.2, sección A. Acápites i. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia

**Algoritmo N° 2: Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro orquiectomizado posterior a quimioterapia**



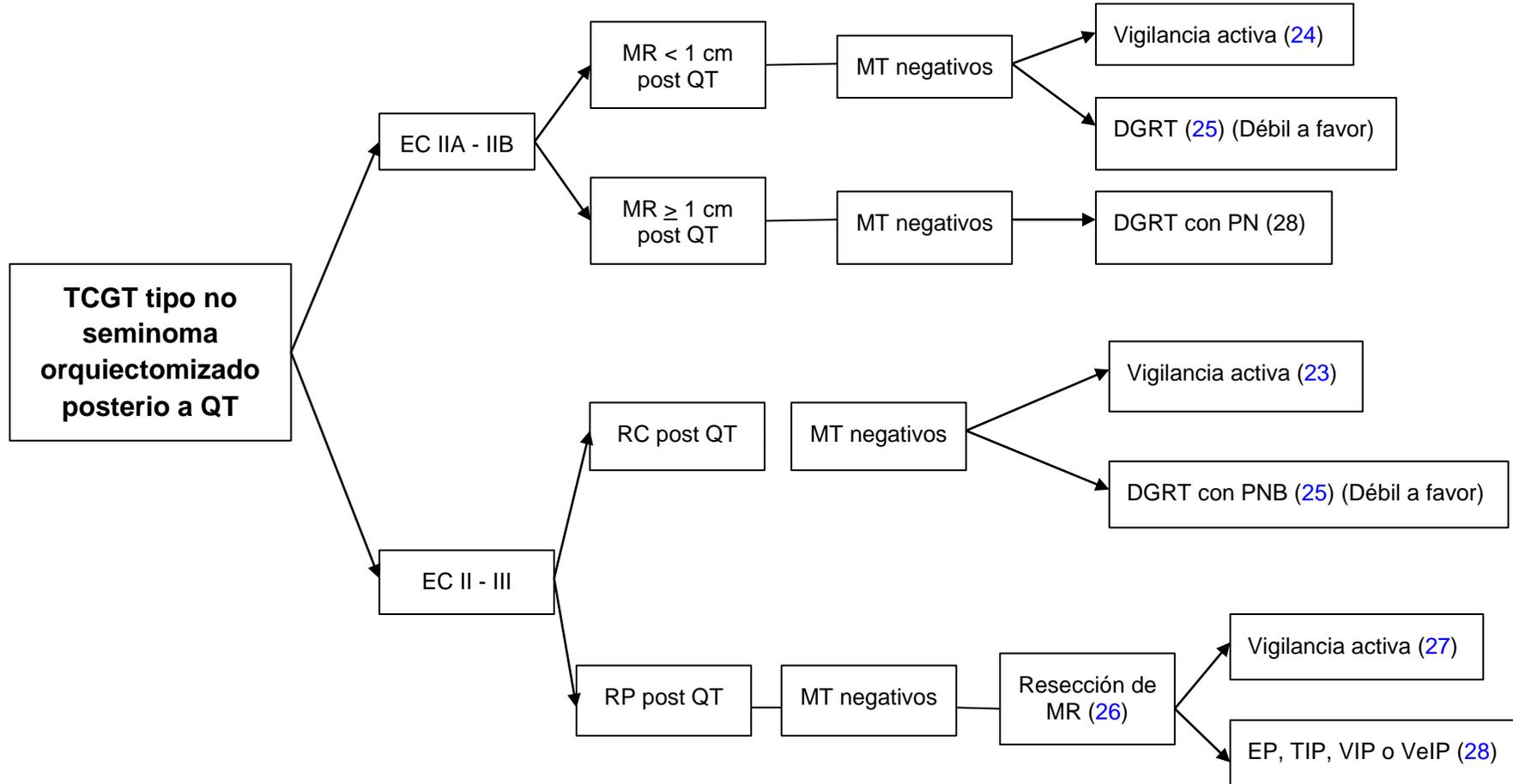
QT: Quimioterapia. QTA: Quimioterapia adyuvante. MR: Masa residual. ER: Enfermedad residual. MT: AFP, b-HCG. Bx: Biopsia. Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.7.2, sección A. Acápites ii. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia

**Algoritmo N° 3: Tratamiento primario del Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado**



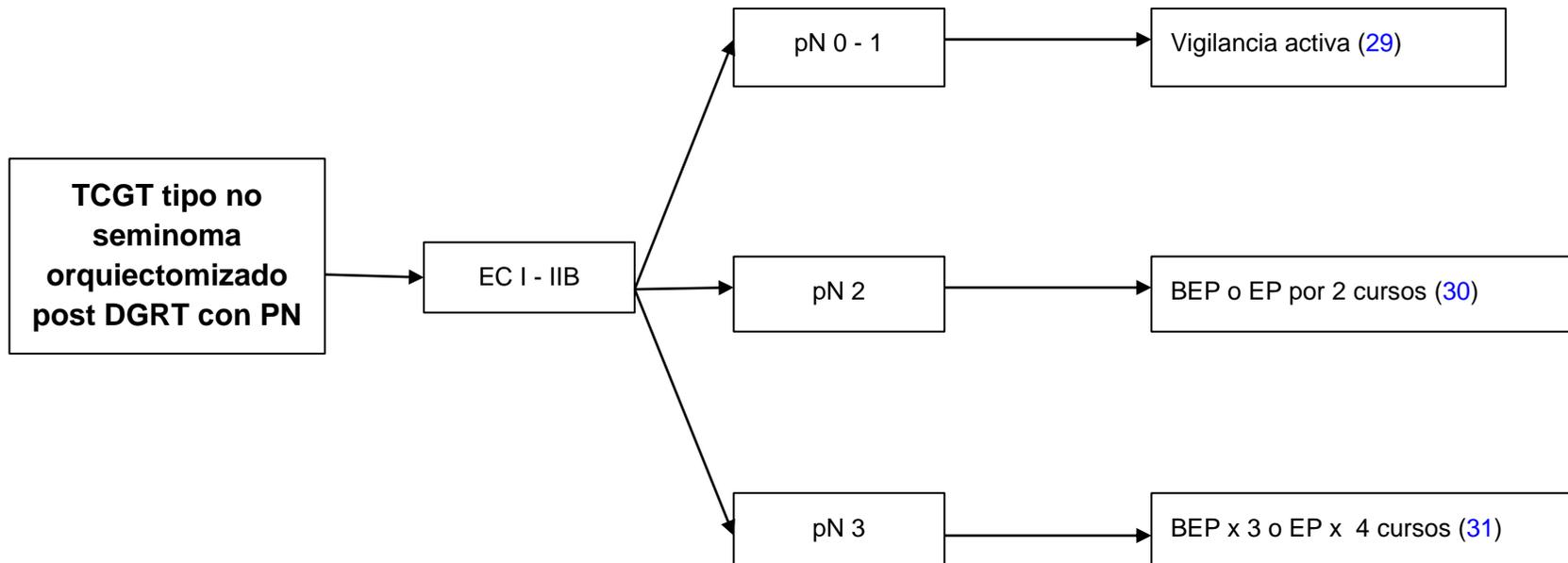
FR: factores de riesgo. DGRT: Disección ganglionar retroperitoneal. PN: Preservación nerviosa. MT: marcadores negativos. Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.7.2, sección B. Acápite i. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia

**Algoritmo N° 4: Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado posterior a quimioterapia**



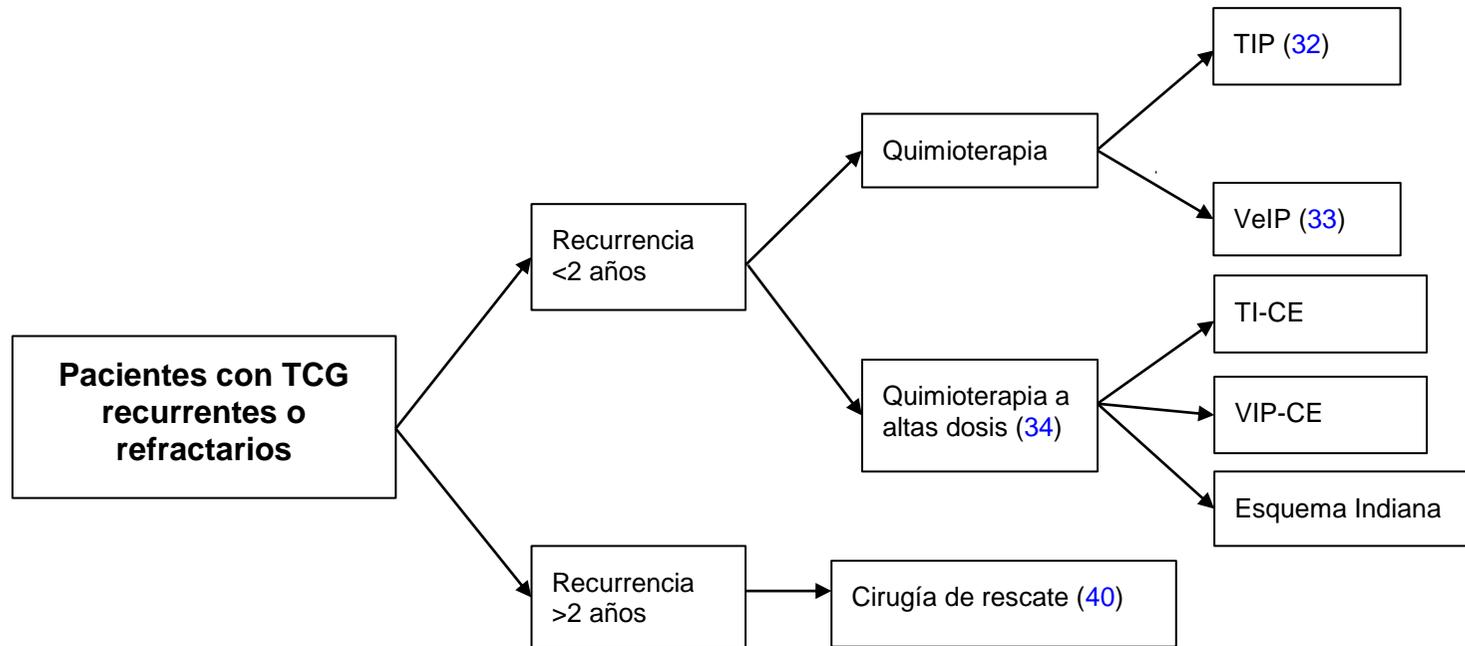
DGRT: Disección ganglionar retroperitoneal. PN: Preservación nerviosa bilateral. RC: respuesta completa. RP: Respuesta parcial. MT: marcadores tumorales. Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.7.2, sección B. Acápites ii. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario. paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia

**Algoritmo N° 5: Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado posterior a disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa.**



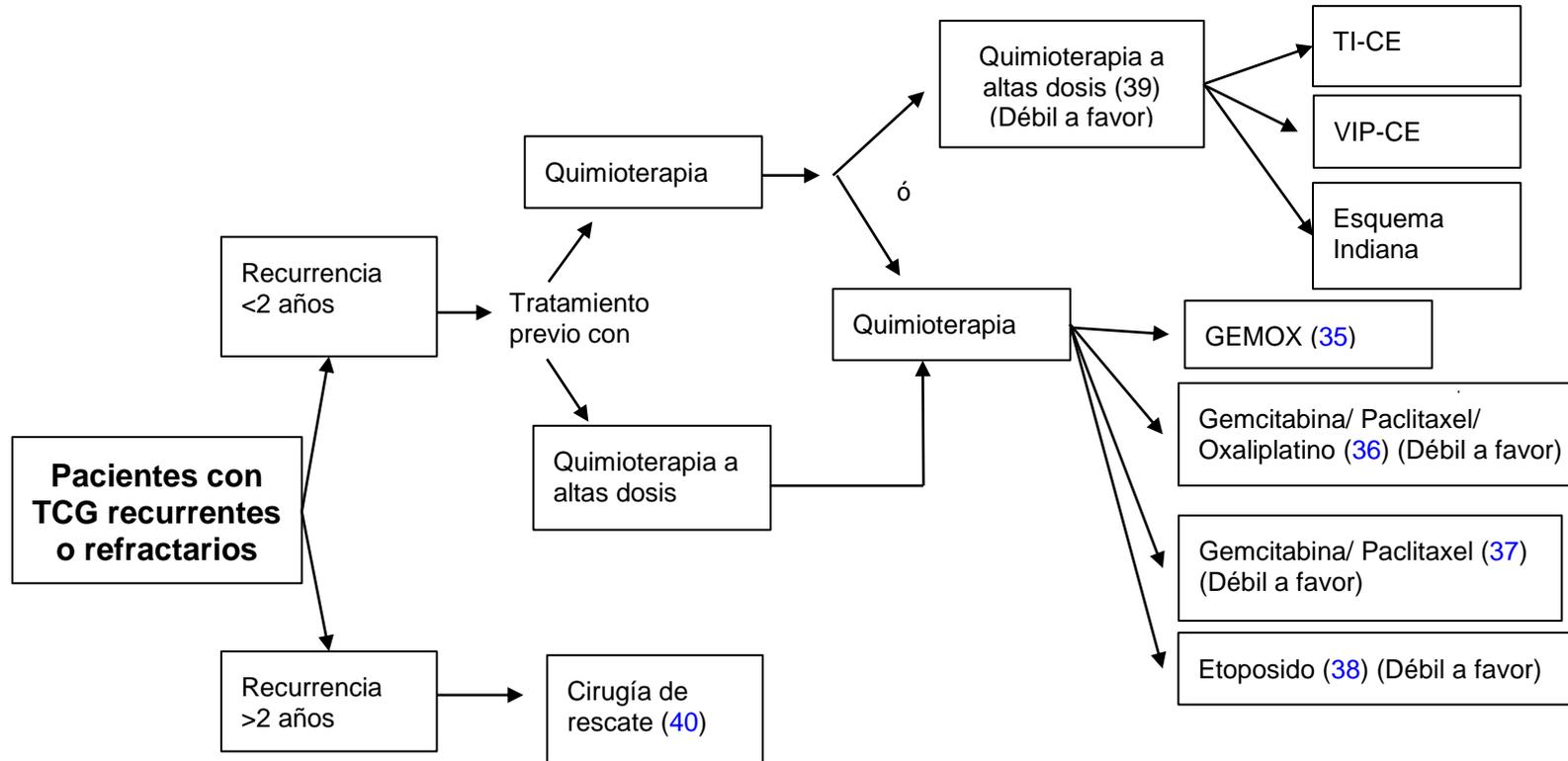
DGRT: Disección ganglionar retroperitoneal. PN: Preservación nerviosa. Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.7.2, sección B. Acápites iii. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia

**Algoritmo Nº 6: Segunda línea de tratamiento en Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario**



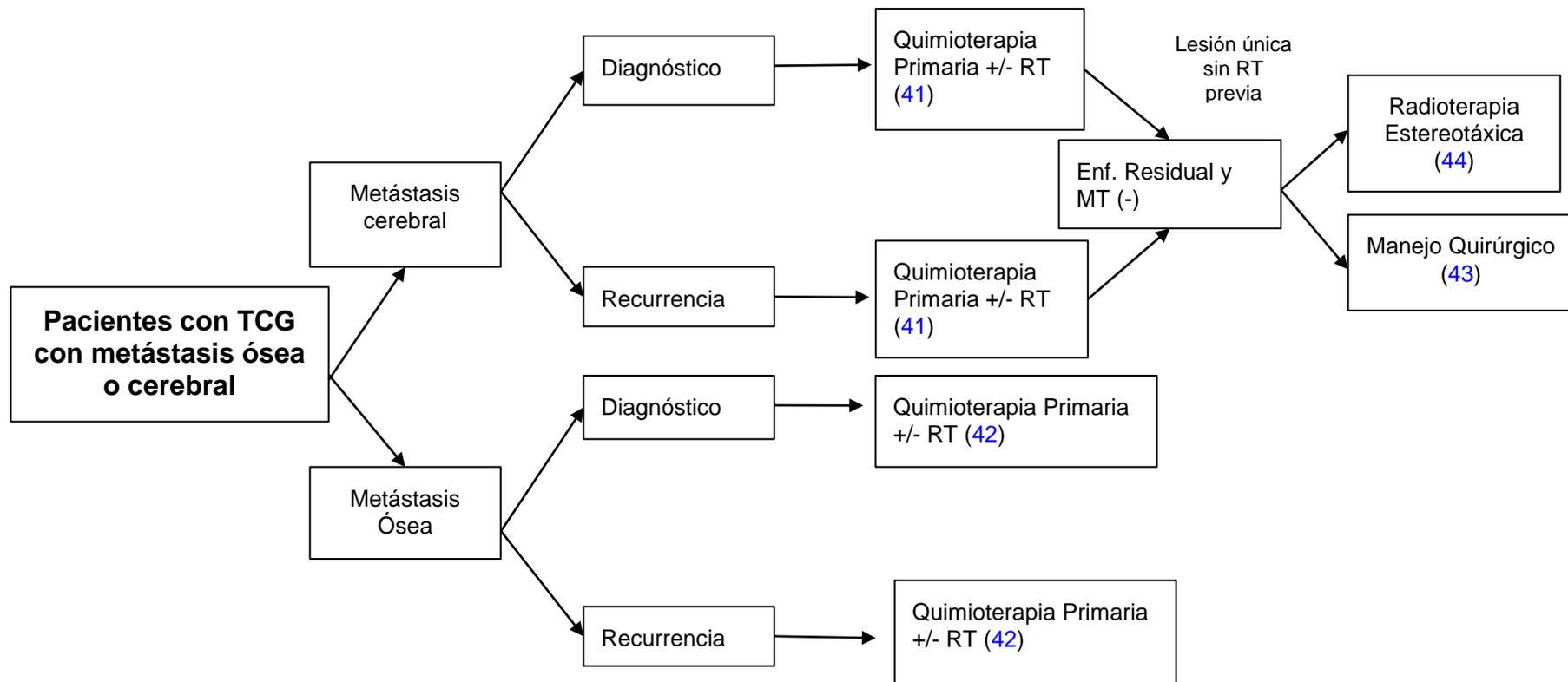
Las recomendaciones se amplían en el apartado Nº 7.7.2, sección C. i. Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla **Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia**

**Algoritmo N° 7: Tercera línea de tratamiento en Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario**



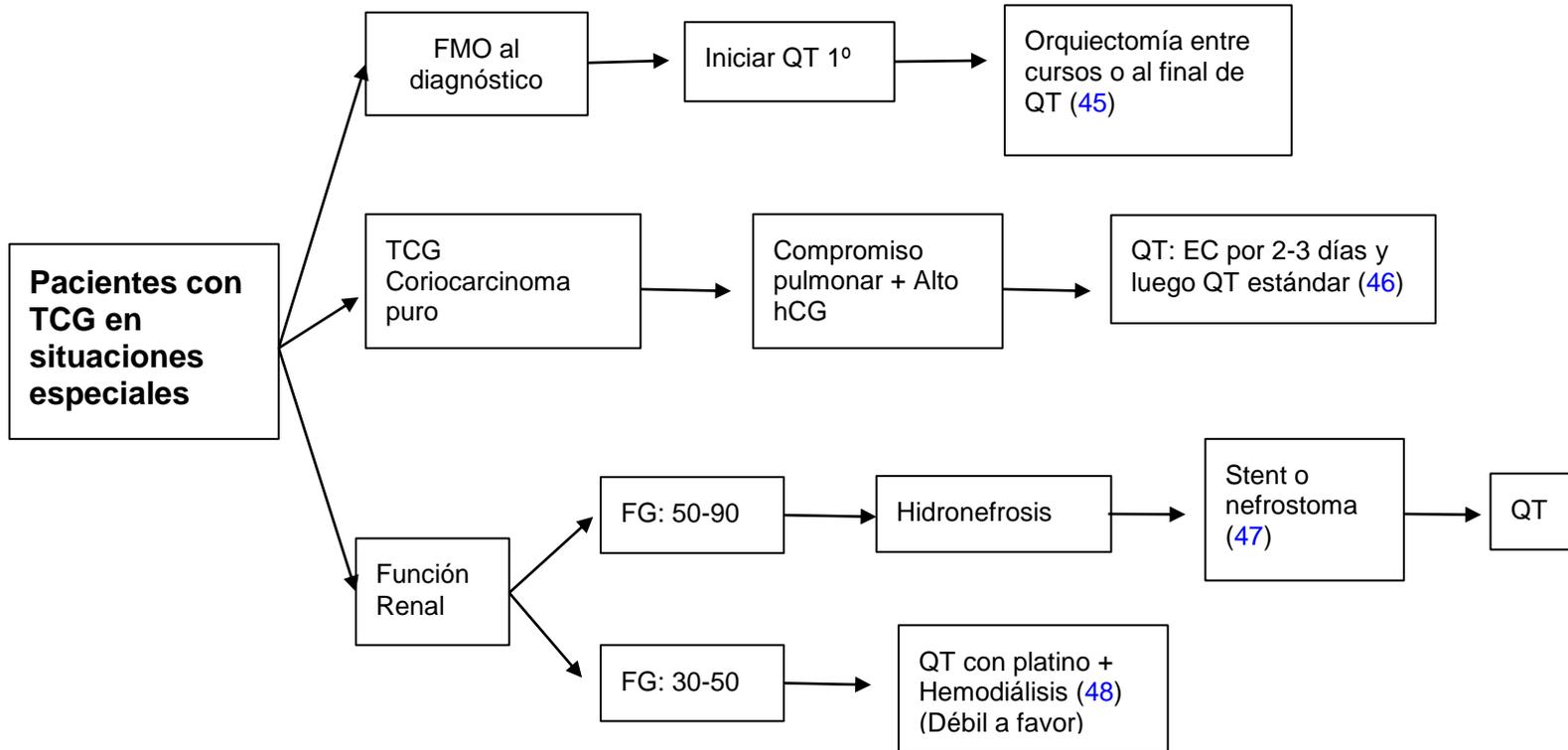
IMS: Inestabilidad Microsatelital. Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.7.2, sección C. ii. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia

**Algoritmo N° 8: Manejo del tumor de células germinales testicular con metástasis cerebral y/u ósea**



Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.7.2, sección D. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia

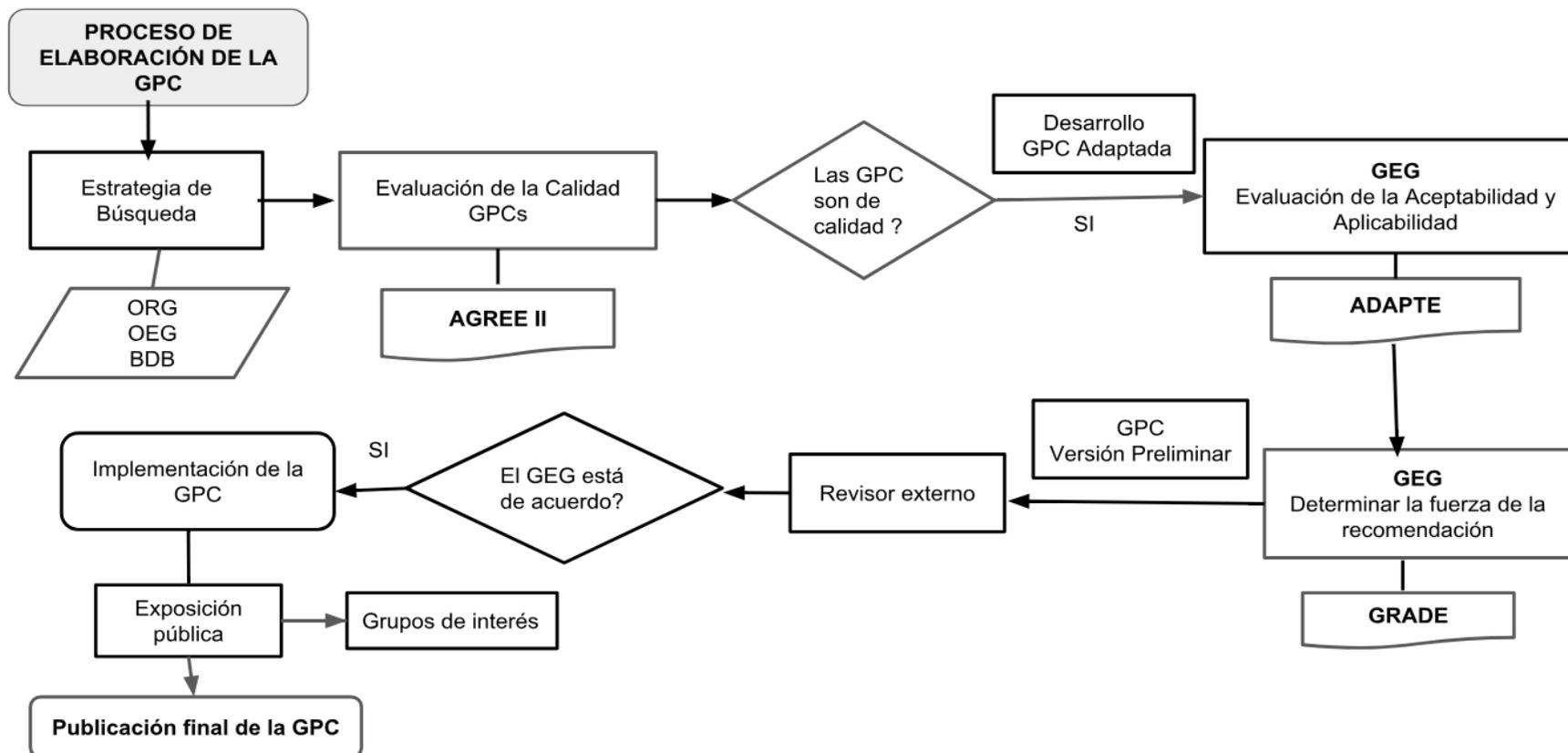
**Algoritmo N° 9: Manejo del tumor de células germinales testicular en situaciones especiales.**



FMO: Falla multiorgánica, QT: Quimioterapia, hCG: hormona gonadotrofina corionica, EC: Etopósido-Cisplatino, FG: Filtrado Glomerular. Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.7.2, sección E. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia

VIII. ANEXOS

ANEXO Nº 1: Proceso de elaboración de la GPC Oncosalud - AUNA



GPC: Guía de Práctica Clínica, GEG: Grupo elaborador de la guía, ORG: Organismos recopiladores de Guía, OEG: Organismos elaboradores, BDB: Base de datos biomédica, AGREE II: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

**ANEXO N° 2: Guías identificadas en base de datos biomédicos y repositorios de guías de práctica clínica.**

Tipo de buscador	Fuente	Guías de Práctica Clínica
Bases de datos	Pubmed/Medline	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. ESMO. 2018. Honecker F, Aparicio J, Berney D, Beyer J, Bokemeyer C, Cathomas R, Clarke N, Cohn-Cedermark G, Daugaard G, Dieckmann KP, Fizazi K, Fosså S, Germa-Lluch JR, Giannatempo P, Gietema JA, Gillissen S, Haugnes HS, Heidenreich A, Hemminki K, Huddart R, Jewett MAS, Joly F, Lauritsen J, Lorch A, Necchi A, Nicolai N, Oing C, Oldenburg J, Ondruš D, Papachristofilou A, Powles T, Sohaib A, Ståhl O, Tandstad T, Toner G, Horwich A. Ann Oncol. 2018 Aug 1;29(8):1658-1686. doi:10.1093/annonc/mdy217. PubMed PMID: 30113631.</li> <li>2. Guía de Práctica Clínica Cáncer de Testículos en Personas de 15 años y más 2017 <a href="https://diprece.minsal.cl/le-informamos/auge/acceso-guias-clinicas/guias-clinicas-desarrolladas-utilizando-manual-metodologico/cancer-de-testiculos-en-personas-de-15-anos-y-mas/recomendaciones/">https://diprece.minsal.cl/le-informamos/auge/acceso-guias-clinicas/guias-clinicas-desarrolladas-utilizando-manual-metodologico/cancer-de-testiculos-en-personas-de-15-anos-y-mas/recomendaciones/</a></li> <li>3. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP, Nicolai N, Oldenburg J; European Association of Urology. Eur Urol. 2015 Dec;68(6):1054-68. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.044. Epub 2015 Aug 18. PubMed PMID: 26297604.</li> <li>4. Guidelines on Testicular Cancer. European Association of Urology (EAU) 2018. Members of the International Society of Urological Pathology Testicular Tumor Panel. Reporting and Staging of Testicular Germ Cell Tumors: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Testicular Cancer Consultation Conference Recommendations. Verrill C, Yilmaz A, Srigley JR, Amin MB, Compérat E, Egevad L, Ulbright TM, Tickoo SK, Berney DM, Epstein JI; Am J Surg Pathol. 2017 Jun;41(6):e22-e32. doi: 10.1097/PAS.0000000000000844. PubMed PMID: 28368923.</li> </ol>

		<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Spanish Germ Cell Cancer Group and the Spanish Oncology Genitourinary Group. Consensus Recommendations from the Spanish Germ Cell Cancer Group on the Use of High-dose Chemotherapy in Germ Cell Cancer. González-Billalabeitia E, Sepúlveda JM, Maroto P, Aparicio J, Arranz JA, Esteban E, Gironés R, López-Brea M, Mendez-Vidal MJ, Pinto A, Sastre J, de Prado DS, Terrasa J, Vázquez S, Powles T, Beyer J, Castellano D, Del Muro XG; Eur Urol Focus. 2017 Apr;3(2-3):280-286. doi:10.1016/j.euf.2016.07.002. Epub 2016 Jul 18. Review. PubMed PMID: 28753776.</li> <li>6. Testicular germ cell tumours. Alberta Health Service. Date: Effective March 2016.</li> <li>7. Testicular Cancer Version 1.NCCN. 2019 (October 22,2018).</li> </ol>
	<p style="text-align: center;">Tripdatabase</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Murez T, Fléchon A, Savoie PH, Rocher L, Camparo P, Morel-Journal N, Ferretti L, Sèbe P, Méjean A. [French ccaFU guidelines - Update 2018-2020: Testicular germ cell tumors]. Prog Urol. 2018 Nov;28(12S):S147-S164. doi:10.1016/j.purol.2018.08.002. Epub 2018 Oct 27. Review. French. PubMed PMID:30472999.</li> <li>2. Oldenburg J, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Appendix 9: Testicular seminoma and non-seminoma: eUpdate published online 29 June 2017 (www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers). Ann Oncol. 2017 Jul1;28(suppl_4):iv165-iv166. doi: 10.1093/annonc/mdx257. PubMed PMID: 28881930.</li> <li>3. González-Billalabeitia E, Sepúlveda JM, Maroto P, Aparicio J, Arranz JA, Esteban E, Gironés R, López-Brea M, Mendez-Vidal MJ, Pinto A, Sastre J, de Prado DS, Terrasa J, Vázquez S, Powles T, Beyer J, Castellano D, Del Muro XG; Spanish Germ Cell Cancer Group and the Spanish Oncology Genitourinary Group. Consensus Recommendations from the Spanish Germ Cell Cancer Group on the Use of High-dose Chemotherapy in Germ Cell Cancer. Eur Urol Focus. 2017 Apr;3(2-3):280-286. doi:</li> </ol>

		<p>10.1016/j.euf.2016.07.002. Epub 2016 Jul 18. Review. PubMed PMID: 28753776.</p> <p>4. Verrill C, Yilmaz A, Srigley JR, Amin MB, Compérat E, Egevad L, Ulbright TM, Tickoo SK, Berney DM, Epstein JI; Members of the International Society of Urological Pathology Testicular Tumor Panel. Reporting and Staging of Testicular Germ Cell Tumors: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Testicular Cancer Consultation Conference Recommendations. Am J Surg Pathol. 2017 Jun;41(6):e22-e32. doi: 10.1097/PAS.0000000000000844. PubMed PMID: 28368923.</p> <p>5. Durand X, Fléchon A, Murez T, Rocher L, Camparo P, Morel-Journel N, Savoie PH, Ferretti L, Sèbe P, Méjean A. [CCAFU french national guidelines 2016-2018 on testicular germ cell tumors]. Prog Urol. 2016 Nov;27 Suppl 1:S147-S165. doi:10.1016/S1166-7087(16)30706-0. Review. French. PubMed PMID: 27846929.</p> <p>6. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP, Nicolai N, Oldenburg J; European Association of Urology. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. Eur Urol. 2015 Dec;68(6):1054-68. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.044. Epub 2015 Aug 18. PubMed PMID: 26297604.</p> <p>7. Avances C, Camparo P, Durand X, Flechon A, Murez T, Sebe P, Soulie M, Rigaud J; Oncology Committee of the French Urology Association, section of External Genital Organs (CCAFU-OGE). [Management of testicular teratoma: update by the Oncology Committee of the French Urology Association, section of External Genital Organs (CCAFU-OGE)]. Prog Urol. 2014 Dec;24(16):1050-3. doi:10.1016/j.purol.2014.07.005. Epub 2014 Sep 8. French. PubMed PMID: 25199728.</p> <p>8. Grgić M, Bolanca A, Ledina D, Gugić D, Solarić M, Omrcen T, Zorica R, Galić J, Trnski D, Pasini J, Padovan RS, Petkovic M, Balenović A, Juretić A, Kastelan</p>
--	--	---

		<p>Z, Gamulin M; Croatian Medical Association. [Clinical guidelines for diagnosing, treatment and monitoring patients with testicular cancer--Croatian Oncology Society and Croatian Urology Society, Croatian Medical Association]. Lijec Vjesn. 2013 Nov-Dec;135(11-12):287-91. Croatian. PubMed PMID: 24490327.</p> <p>9. Durand X, Rigaud J, Avancès C, Camparo P, Fléchon A, Murez T, Sèbe P, Culine S, Iborra F, Mottet N, Coloby P, Soulié M; Les membres du CCAFU. [CCAFU Recommendations 2013: Testicular germ cell cancer]. Prog Urol. 2013 Nov;23 Suppl 2:S145-60. doi: 10.1016/S1166-7087(13)70052-6. French. PubMed PMID: 24485289.</p> <p>10. Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J, Heidenreich A, Schmoll HJ, Bokemeyer C, Horwich A, Beyer J, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi125-32. doi: 10.1093/annonc/mdt304. PubMed PMID: 24078656.</p> <p>11. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP; European Association of Urology. [EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. European Association of Urology]. Actas Urol Esp. 2012 Mar;36(3):127-45. doi: 10.1016/j.acuro.2011.06.017. Epub 2011 Dec 20. Spanish. PubMed PMID: 22188753.</p> <p>12. Aparicio J, Sastre J, Germà JR, Isla D. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of testicular seminoma (2010). Clin Transl Oncol. 2011 Aug;13(8):560-4. doi: 10.1007/s12094-011-0697-7. PubMed PMID: 21821490.</p> <p>13. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP; European Association of Urology. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. Eur Urol. 2011 Aug;60(2):304-19. doi: 10.1016/j.eururo.2011.05.038. Epub 2011 May 25. Review. PubMed PMID: 21632173.</p> <p>14. Hartmann M, Krege S, Souchon R, De Santis M, Gillessen S, Cathomas R; Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hodentumore. [Follow-up of testicular germ cell</p>
--	--	---

		<p>cancer patients: interdisciplinary evidence-based recommendations]. Urologe A. 2011 Jul;50(7):830-5. doi: 10.1007/s00120-011-2556-0. German. PubMed PMID: 21503662.</p> <p>15. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for testicular cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med. 2011 Apr 5;154(7):483-6. doi: 10.7326/0003-4819-154-7-201104050-00006. PubMed PMID: 21464350.</p> <p>16. Durand X, Rigaud J, Avances C, Camparo P, Culine S, Iborra F, Mottet N, Sèbe P, Soulié M; Oncology Committee of the French Association of Urology (CCAFU).[Recommendations Onco-Urology 2010: Germ cell testicular tumors.]. Prog Urol. 2010 Nov;20 Suppl 4:S297-309. doi: 10.1016/S1166-7087(10)70046-4. French. PubMed PMID: 21129648.</p> <p>17. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, Pes MP, Horwich A, Fizazi K, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v140-6. doi: 10.1093/annonc/mdq176. PubMed PMID: 20555065.</p> <p>18. Cathomas R, Helbling D, Stenner F, Rothermundt C, Rentsch C, Shahin O, Seifert HH, Zaugg K, Lorch A, Mayer F, Beyer J, De Santis M, Gillissen S. Interdisciplinary evidence-based recommendations for the follow-up of testicular cancer patients: a joint effort. Swiss Med Wkly. 2010 Jun 26;140(25-26):356-69. doi: smw-12993. Review. PubMed PMID: 20544409.</p> <p>19. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, Einhorn LH, Fancher T, Smith DC, Stephenson AJ, Vaughn DJ, Cosby R, Hayes DF; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. J Clin Oncol. 2010 Jul 10;28(20):3388-404. doi: 10.1200/JCO.2009.26.4481. Epub 2010 Jun</p>
--	--	--

		<p>7. PubMed PMID: 20530278.</p> <p>20. Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, Bolger GB, Boston B, Carducci MA, Choueiri TK, Figlin RA, Fishman M, Hancock SL, Hudes GR, Jonasch E, Kessinger A, Kuzel TM, Lange PH, Levine EG, Margolin KA, Michaelson MD, Olencki T, Pili R, Redman BG, Robertson CN, Schwartz LH, Sheinfeld J, Wang J. NCCN clinical practice guidelines in oncology: testicular cancer. <i>J Natl Compr Canc Netw.</i> 2009 Jun;7(6):672-93. PubMed PMID: 19555582.</p> <p>21. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW, Babaian R, Bast RC Jr, Dowell B, Esteva FJ, Haglund C, Harbeck N, Hayes DF, Holten-Andersen M, Klee GG, Lamerz R, Looijenga LH, Molina R, Nielsen HJ, Rittenhouse H, Semjonow A, Shih IeM, Sibley P, Sölétormos G, Stephan C, Sokoll L, Hoffman BR, Diamandis EP; National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. <i>Clin Chem.</i> 2008 Dec;54(12):e11-79. doi: 10.1373/clinchem.2008.105601. PubMed PMID: 19042984.</p> <p>22. De Giorgi U, Nicolai N, Tana S, Tavolini IM, Palazzi S, Bracarda S, Tedeschi L, Palmieri G, Frassinetti L, Da Pozzo L, Pastorino U, Emiliani E, Marangolo M, Pizzocaro G, Rosti G, Salvioni R; Italian Germ cell cancer Group. IGG practice guidelines on germ cell tumor in adult male patients. <i>Tumori.</i> 2008 Jan-Feb;94(1):96-109. PubMed PMID: 18468343.</p> <p>23. Huddart R, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Mixed or non-seminomatous germ-cell tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2008 May;19 Suppl 2:ii52-4. doi: 10.1093/annonc/mdn087. PubMed PMID: 18456768.</p> <p>24. ESMO Guidelines Working Group, Huddart RA. Testicular seminoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i></p>
--	--	--

		<p>2007 Apr;18 Suppl 2:ii40-1. Erratum in: Ann Oncol. 2008 May;19(5):1027-9. PubMed PMID:17491040.</p> <p>25. Motzer RJ, Bolger GB, Boston B, Carducci MA, Fishman M, Hancock SL, Hauke RJ, Hudes GR, Jonasch E, Kantoff P, Kuzel TM, Lange PH, Levine EG, Logothetis C, Margolin KA, Pohar KS, Redman BG, Robertson CN, Samlowski WE, Sheinfeld J; National Comprehensive Cancer Network. Testicular cancer. Clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2006 Nov;4(10):1038-58. PubMed PMID: 17112452.</p> <p>26. Culine S, Michel F, Rocher L, Mottet N, Davin JL; Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. [Follow-up of testicular germ cell tumours. Guidelines of the Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie]. Prog Urol. 2005 Sep;15(4):593-6. Review. French. PubMed PMID: 16459667.</p> <p>27. Huddart RA, Purkalne G; ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of mixed or non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT). Ann Oncol. 2005;16 Suppl 1:i37-9. PubMed PMID: 15888747.</p> <p>28. Motzer RJ, Bahnson RR, Boston B, Carducci MA, Fishman M, Hancock SL, Hauke RJ, Hudes GR, Kantoff P, Kuzel TM, Lange PH, Levine EG, Logothetis C, Margolin KA, Redman BG, Richey S, Robertson CN, Samlowski WE, Sheinfeld J, Urban DA; National Comprehensive Cancer Network. Testicular cancer. Clinical practice guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2005 Jan;3(1):52-76. PubMed PMID: 19813323.</p> <p>29. Schmoll HJ, Souchon R, Krega S, Albers P, Beyer J, Kollmannsberger C, Fossa SD, Skakkebaek NE, de Wit R, Fizazi K, Droz JP, Pizzocaro G, Daugaard G, de Mulder PH, Horwich A, Oliver T, Huddart R, Rosti G, Paz Ares L, Pont O, Hartmann JT, Aass N, Algaba F, Bamberg M, Bodrogi I, Bokemeyer C, Classen J, Clemm S, Culine S, de Wit M, Derigs HG, Dieckmann KP, Flasshove M, Garcia del Muro X, Gerl A, Germa-Lluch JR, Hartmann M, Heidenreich A, Hoeltl</p>
--	--	---

		<p>W, Joffe J, Jones W, Kaiser G, Klepp O, Kliesch S, Kisbenedek L, Koehrmann KU, Kuczyk M, Laguna MP, Leiva O, Loy V, Mason MD, Mead GM, Mueller RP, Nicolai N, Oosterhof GO, Potttek T, Rick O, Schmidberger H, Sedlmayer F, Siegert W, Studer U, Tjulandin S, von der Maase H, Walz P, Weinknecht S, Weissbach L, Winter E, Wittekind C; European Germ Cell Cancer Consensus Group. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). <i>Ann Oncol.</i> 2004 Sep;15(9):1377-99. Review. PubMed PMID: 15319245.</p> <p>30. Segal R, Lukka H, Klotz LH, Eady A, Bestic N, Johnston M; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Genitourinary Cancer Disease Site Group. Surveillance programs for early stage non-seminomatous testicular cancer: a practice guideline. <i>Can J Urol.</i> 2001 Feb;8(1):1184-92. Review. PubMed PMID:11268306.</p> <p>31. NCCN practice guidelines for testicular cancer. National Comprehensive Cancer Network. <i>Oncology (Williston Park).</i> 1998 Nov;12(11A):417-62. PubMed PMID: 10028524.</p> <p>32. Ulbright TM. Protocol for the examination of specimens from patients with malignant germ cell and sex cord-stromal tumors of the testis, exclusive of paratesticular malignancies: a basis for checklists. Cancer Committee, College of American Pathologists. <i>Arch Pathol Lab Med.</i> 1999 Jan;123(1):14-9. PubMed PMID: 9923830.</p>
	<p>OID MEDLINE</p>	<p>1. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP; European Association of Urology. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. <i>Eur Urol.</i> 2011 Aug;60(2):304-19. doi: 10.1016/j.eururo.2011.05.038. Epub 2011 May 25. Review. PubMed PMID: 21632173</p>
	<p>ProQuest Central</p>	<p>1. ESMO Guidelines Working Group, Huddart RA. Testicular seminoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2007 Apr;18 Suppl 2:ii40-1. Erratum in: <i>Ann Oncol.</i> 2008 May;19(5):1027-9.</p>

		PubMed PMID:17491040.
	BVS	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Albers, Peter; Albrecht, Walter; Algaba, Ferran; Bokemeyer, Carsten; Cohn-Cedermark, Gabriella; Fizazi, Karim; Horwich, Alan; Laguna, Maria Pilar; Nicolai, Nicola; Oldenburg, Jan. ; European Association of Urology. Eur Urol; 68(6): 1054-68, 2015 Dec.Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update.</li> <li>2. José Jaime Correa Ochoa, Diego Velásquez Ossa, Adrián Ramiro Lopera Toro, Carlos Humberto Martínez González y Andres Yepes Pérez Guía de Práctica Clínica. Guía colombiana de cáncer de testículo Testicular Cancer Colombian guide. Urol Colomb. 2016;25(3):274---285.</li> </ol>
<b>Repositorios de GPC</b>	The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	- Ninguno.
	National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	- Testicular Cancer Version 1.NCCN. 2019 (October 22,2018).
	European Society Medical Oncology (ESMO)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. ESMO. 2018.Honecker F, Aparicio J, Berney D, Beyer J, Bokemeyer C, Cathomas R, Clarke N, Cohn-Cedermark G, Daugaard G, Dieckmann KP, Fizazi K, Fosså S, Germa-Lluch JR, Giannatempo P, Gietema JA, Gillissen S, Haugnes HS, Heidenreich A, Hemminki K, Huddart R, Jewett MAS, Joly F, Lauritsen J, Lorch A, Necchi A, Nicolai N, Oing C, Oldenburg J, Ondruš D, Papachristofilou A, Powles T, Sohaib A, Ståhl O, Tandstad T, Toner G, Horwich A..Ann Oncol. 2018 Aug 1;29(8):1658-1686. doi:10.1093/annonc/mdy217. PubMed PMID: 30113631.</li> <li>2. Huddart R, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Mixed or non-seminomatous germ-cell tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2008 May;19 Suppl 2:ii52-4. doi: 10.1093/annonc/mdn087.PubMed PMID: 18456768.</li> </ol>

		<p>3. ESMO Guidelines Working Group, Huddart RA. Testicular seminoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2007 Apr;18 Suppl 2:ii40-1. Erratum in: Ann Oncol. 2008 May;19(5):1027-9. PubMed PMID:17491040.</p>
	Cancer Care ontario (CCO)	<p>1. Management of Stage I Seminoma P. Chung, L.A. Mayhew, P. Warde, E. Winquist, H. Lukka , Genitourinary Cancer Disease Site Group. Version: 2 ID: 3-18 Mar 2014</p>
	Alberta Health Services	<p>1. Testicular Germ Cell Tumours Effective Date: March 2016. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE GU-001 Version 7</p>

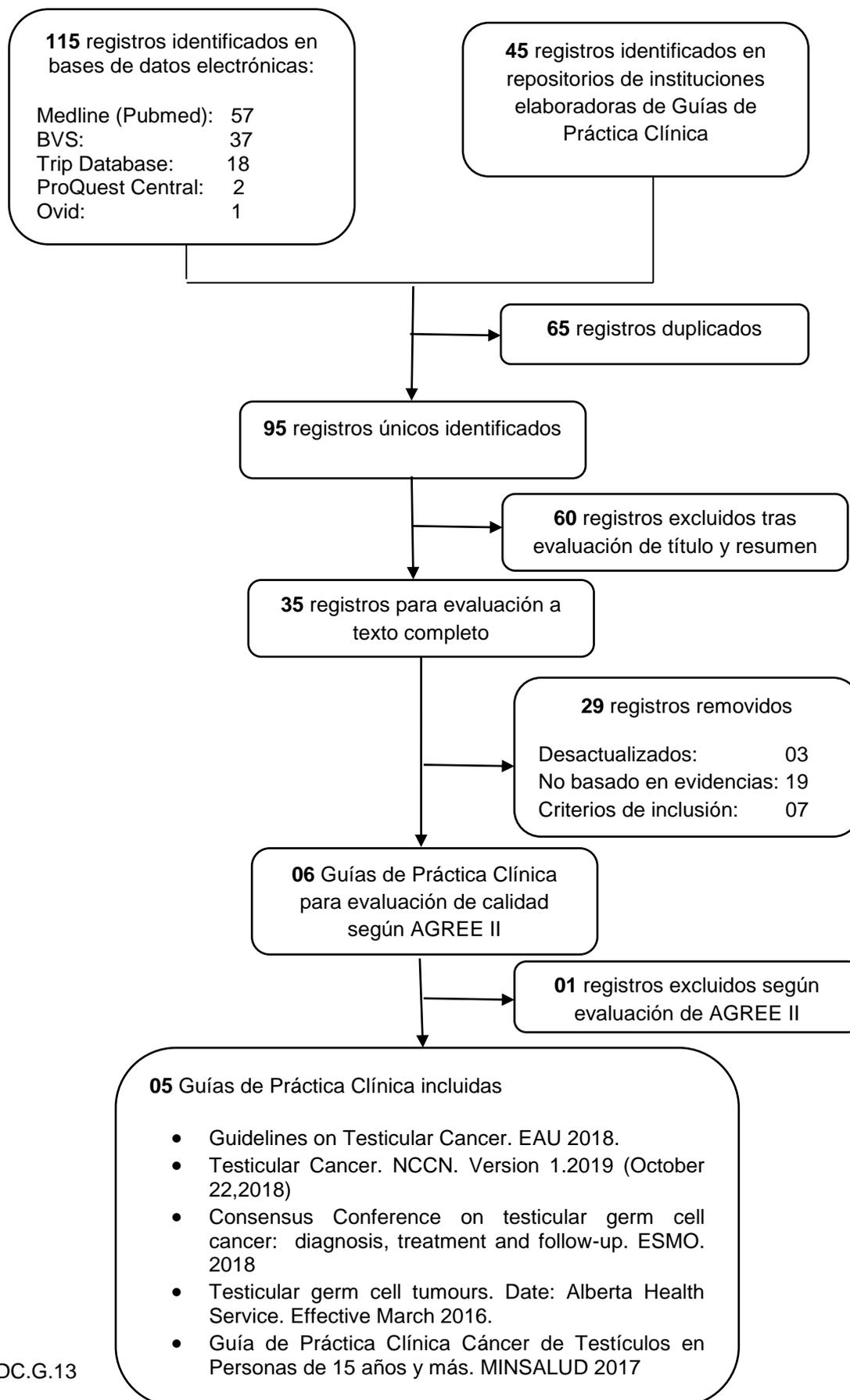
**ANEXO N° 3: Criterios de preselección de las Guías de práctica clínica.**

CRITERIOS DE PRESELECCIÓN	GUÍAS							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Año de publicación no mayor a 5 años.	SI							
Coincidencia con el tópico de estudio.	SI	SI	SI	NO	SI	NO	SI	SI
Población objetivo similar.	NO	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO
¿Se da información sobre la conformación del grupo de autores?	SI							
¿Se describe el proceso de desarrollo de la guía?	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI
¿Se realizaron búsquedas de información en múltiples bases de datos?	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	SI	SI	NO	SI	NO	NO	SI	SI
¿Se establecen recomendaciones dentro del documento basadas en la evidencia encontrada?	SI							
<b>Aplica para evaluación mediante AGREE II</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>

NA: No aplica o No menciona

1. Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. ESMO. 2018. Honecker F, Aparicio J, Berney D, Beyer J, Bokemeyer C, Cathomas R, Clarke N, Cohn-Cedermark G, Daugaard G, Dieckmann KP, Fizazi K, Fossà S, Germa-Lluch JR, Giannatempo P, Gietema JA, Gillesen S, Haugnes HS, Heidenreich A, Hemminki K, Huddart R, Jewett MAS, Joly F, Lauritsen J, Lorch A, Necchi A, Nicolai N, Oing C, Oldenburg J, Ondruš D, Papachristofilou A, Powles T, Sohaib A, Ståhl O, Tandstad T, Toner G, Horwich A. Ann Oncol. 2018 Aug 1;29(8):1658-1686. doi:10.1093/annonc/mdy217. PubMed PMID: 30113631.
2. Guía de Práctica Clínica Cáncer de Testículos en Personas de 15 años y más 2017 <https://diprece.minsal.cl/le-informamos/auge/acceso-guias-clinicas/guias-clinicas-desarrolladas-utilizando-manual-metodologico/cancer-de-testiculos-en-personas-de-15-anos-y-mas/recomendaciones/>
3. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP, Nicolai N, Oldenburg J; European Association of Urology. Eur Urol. 2015 Dec;68(6):1054-68. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.044. Epub 2015 Aug 18. PubMed PMID: 26297604.
4. Guidelines on Testicular Cancer. European Association of Urology (EAU) 2018.
5. Members of the International Society of Urological Pathology Testicular Tumor Panel. Reporting and Staging of Testicular Germ Cell Tumors: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Testicular Cancer Consultation Conference Recommendations. Verrill C, Yilmaz A, Srigley JR, Amin MB, Compérat E, Egevad L, Ulbright TM, Tickoo SK, Berney DM, Epstein JI; Am J Surg Pathol. 2017 Jun;41(6):e22-e32. doi: 10.1097/PAS.0000000000000844. PubMed PMID: 28368923.
6. Spanish Germ Cell Cancer Group and the Spanish Oncology Genitourinary Group. Consensus Recommendations from the Spanish Germ Cell Cancer Group on the Use of High-dose Chemotherapy in Germ Cell Cancer. González-Billalabestia E, Sepúlveda JM, Maroto P, Aparicio J, Arranz JA, Esteban E, Gironés R, López-Brea M, Mendez-Vidal MJ, Pinto A, Sastre J, de Prado DS, Terrasa J, Vázquez S, Powles T, Beyer J, Castellano D, Del Muro XG; Eur Urol Focus. 2017 Apr;3(2-3):280-286. doi:10.1016/j.euf.2016.07.002. Epub 2016 Jul 18. Review. PubMed PMID: 28753776.
7. Testicular germ cell tumours. Alberta Health Service. Date: Effective March 2016.
8. Testicular Cancer Version 1. NCCN. 2019 (October 22, 2018).

### ANEXO N° 4: FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DE TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES TESTICULAR (TCGT)



### Anexo N° 5: Recomendaciones observadas luego de aplicar el ADAPTE.

El ADAPTE es una herramienta que permite evaluar la aceptabilidad y aplicabilidad de una recomendación en el contexto local. Los expertos evaluaron las recomendaciones a través de 4 ítems; colocando sí, no o dudoso según su apreciación. Las recomendaciones consideradas como dudoso o no en los ítems del 1 al 3 y como sí en el ítem 4, se presentaron a discusión con el fin de lograr un consenso formal y decidir si se modifica, mantiene o elimina la recomendación.

N° R	RECOMENDACIÓN OBSERVADA	N° ITEM(s) OBSERVADO(s)	RECOMENDACIÓN FINAL
<b>A. TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES TESTICULAR TIPO SEMINOMA PURO ORQUIECTOMIZADO</b>			
<b>ii. Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro orquiectomizado posterior a quimioterapia</b>			
12.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC II - III con una masa residual > de 3 cm, AFP y b-HCG normales posterior a quimioterapia y PET- CT positivo, <b>se recomienda</b> resección de la masa residual. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, AHS)</b>	1	<b>Se mantiene la recomendación.</b>  En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC II - III con una masa residual > de 3 cm, AFP y b-HCG normales posterior a quimioterapia y PET- CT positivo, <b>se recomienda</b> resección de la masa residual. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, AHS)</b>
<b>B. TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES TESTICULAR TIPO NO SEMINOMA ORQUIECTOMIZADO</b>			
<b>i. Tratamiento primario del Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado</b>			
16.	En pacientes con tumor de células germinales testicular teratoma puro EC I, <b>se recomienda</b> disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa. <b>(Nivel de evidencia III, ESMO)</b>	1, 3	<b>Se modificó la recomendación.</b>  En pacientes con tumor de células germinales testicular teratoma puro EC I con factores de riesgo, <b>se recomienda</b> disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa. <b>(Nivel de evidencia III, ESMO)</b>

			La guía Europea ESMO, 2018 recomienda la disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa en pacientes con teratoma puro de tipo transformación somática maligna EC I con factores de riesgo para compromiso ganglionar RTP y su evidencia se basa en el estudio de Giannatempo, 2018; quien demostró que el 35.7% de los 28 pacientes con EC I que tuvieron DGRT ocultaban células tumorales viables. (182)
<b>ii. Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo no semino orquiectomizado posterior a quimioterapia</b>			
26.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC I - III con marcadores tumorales negativos y respuesta completa posterior a quimioterapia, <b>se recomienda</b> disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa bilateral como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO)</b>	1, 3	<p><b>Se modificó la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC II - III con marcadores tumorales negativos y respuesta completa posterior a quimioterapia, <b>se recomienda</b> disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa bilateral como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO)</b></p> <p>La DGRT bilateral es un enfoque prudente en el tratamiento de pacientes con TCGT no seminomatoso con compromiso ganglionar RTP (EC II y III) posterior a quimioterapia, dado que al menos entre un 7% a 32% de los pacientes presentan un TCG viable fuera de los límites de una plantilla modificada (100)</p>
27.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIA - IIB con marcadores tumorales negativos y masa residual < 1 cm posterior a quimioterapia, <b>se recomienda</b> vigilancia activa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>		<p><b>Se mantiene la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIA - IIB con marcadores tumorales negativos y masa residual &lt; 1 cm posterior a quimioterapia, <b>se recomienda</b> vigilancia activa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (101).</b></p>
<b>C. TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES TESTICULAR RECURRENTE O REFRACTARIO</b>			
<b>ii. Tercera línea de tratamiento en Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario</b>			

45.	En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, <b>se recomienda</b> tercera línea con Pembrolizumab en tumores con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>		<p><b>Se mantiene la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, <b>se recomienda</b> tercera línea con Pembrolizumab en tumores con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b> (206) (207)</p>
<b>D. MANEJO DEL TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES TESTICULAR CON METÁSTASIS CEREBRAL Y/U ÓSEA</b>			
47	En pacientes con tumor de células germinales testicular metastásico cerebral, <b>se recomienda</b> quimioterapia con o sin radioterapia. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO)</b>	1	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con tumor de células germinales testicular metastásico cerebral, <b>se recomienda</b> quimioterapia con o sin radioterapia. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO)</b>(155)</p> <p>Se ampliará en el extenso las situaciones de cuando se asocia el tratamiento de quimioterapia con el tratamiento de Radioterapia.</p>
48	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo metastásico óseo, <b>se recomienda</b> quimioterapia con o sin radioterapia. <b>(Nivel de evidencia III, ESMO)</b>	1,2,3 y 4	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo metastásico óseo, <b>se recomienda</b> quimioterapia con o sin radioterapia. <b>(Nivel de evidencia III, ESMO)</b> (210).</p> <p>Se ampliará en el extenso las situaciones donde se asocie el tratamiento de quimioterapia con el tratamiento de Radioterapia.</p>
49	En pacientes con tumor de células germinales testicular metastásico cerebral con enfermedad residual a nivel cerebral posterior a quimioterapia y marcadores tumorales negativos, <b>se recomienda</b> manejo quirúrgico. <b>(Nivel de evidencia V,</b>	1	<p><b>Se mantiene igual la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con tumor de células germinales testicular metastásico cerebral con enfermedad residual a nivel cerebral posterior a quimioterapia y marcadores tumorales negativos, <b>se recomienda</b> manejo quirúrgico. <b>(Nivel de evidencia V, ESMO)</b> (158)</p>

	<b>ESMO)</b>		
50	En pacientes con tumor de células germinales testicular metastásico cerebral con enfermedad residual a nivel cerebral posterior a quimioterapia y marcadores tumorales negativos, <b>se recomienda</b> radioterapia estereotáxica. <b>(Nivel de evidencia V, ESMO)</b>	1	<p><b>Se modificó la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con tumor de células germinales testicular metastásico cerebral con lesión única residual a nivel cerebral, posterior a quimioterapia y marcadores tumorales negativos, <b>se recomienda</b> radioterapia estereotáxica. <b>(Nivel de evidencia V, ESMO)</b> (212)</p> <p>La recomendación se observó por que no se especificó adecuadamente el escenario donde está indicada la radioterapia estereotáxica. Los expertos concluyeron que la indicación es en lesiones únicas.</p>
<b>E. MANEJO DEL TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES TESTICULAR EN SITUACIONES ESPECIALES</b>			
53	En pacientes con tumor de células germinales testicular con insuficiencia renal crónica y FG: 30 - 50 mL/min/1.73m <sup>2</sup> , <b>se recomienda</b> quimioterapia basada en sales de platino con hemodiálisis. <b>(Nivel de evidencia V, ESMO)</b>	1	<p><b>Se mantiene igual la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con tumor de células germinales testicular con insuficiencia renal crónica y FG: 30 - 50 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, <b>se recomienda</b> quimioterapia basada en sales de platino con hemodiálisis. <b>(Nivel de evidencia V, ESMO)</b> (218)(219)(218)</p>
Items: 1. El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible, 2. La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados, 3. La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso y 4. Existen limitaciones, leyes políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario (cobertura) donde se usará la guía que impida implementación de la recomendación.			

## Anexo N° 6: Encuesta dirigida a los grupos de interés

**Estimado (a) colega:**

AUNA está interesado en saber su opinión acerca de las *Guías de Práctica Clínica (GPCs)* en nuestras sedes, por lo que agradece responda brevemente estas preguntas generales y el comentario adicional:

¿Considera que las recomendaciones de la GPC son claras, prácticas y redactadas sin ambigüedades?

.....  
.....

¿Qué probabilidades hay de que recomiende la guía a un colega?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Nada probable

Muy probable

**Comentarios adicionales**

Haga las observaciones, sugerencias y comentarios que crea oportunos para mejorar esta guía de práctica clínica.

.....

**Anexo N° 7: Indicadores para evaluar la implementación de la guía o adherencia a las recomendaciones**

**INDICADOR N° 1**

Nombre del indicador	Tratamiento adyuvante en pacientes con con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado
<b>Recomendación N° 21</b>	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIIC de alto riesgo, <b>se recomienda</b> BEP por 4 cursos como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, AHS)</b>
Fórmula	$\frac{\text{Número de pacientes con diagnósticos de tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIIC de alto riesgo con BEP x 4 cursos}}{\text{Número de pacientes con diagnósticos de tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIIC de alto riesgo}} \times 100$
Explicación del término	NA
Población	Todos los pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIIC de alto riesgo
Fuentes de datos	Historia clínica electrónica
Comentario	Si se realiza la indicación, pero no se administra 4 cursos de BEP, se considera que no cumple criterio.

**INDICADOR N° 2**

Nombre del indicador	Segunda línea de tratamiento en Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario
<b>Recomendación N° 34</b>	En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, <b>se recomienda</b> segunda línea con altas dosis de quimioterapia seguido de infusión de células madre como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA) (Recomendación, AHS)</b>
Fórmula	$\frac{\text{Número de pacientes con diagnósticos de tumor de células germinales testicular recurrente o refractario en segunda línea con altas dosis de quimioterapia seguido de infusión de células madre}}{\text{Número de pacientes con diagnósticos de tumor de células germinales testicular recurrente o refractario en segunda línea de tratamiento}} \times 100$
Explicación del término	NA
Población	Todos los pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario
Fuentes de datos	Historia clínica electrónica
Comentario	Ninguno

**Anexo N° 8: Panel de actualización de la GPC Manejo Multidisciplinario de Tumor de Células Germinales Testicular (TCGT).**

Miembros	Función
1. Dra. Silvia Neciosup D	Colaborador experto – Oncólogo médico
2. Dr. Carlos Morante D	Colaborador experto - Cirugía Oncológica
3. Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Colaborador experto - Radioterapia
4. Dra. Mariana Serrano C.	Coordinador logístico

**Anexo N° 9: Resultados de la encuesta a pacientes sobre las GPC Manejo Multidisciplinario de Tumor de Células Germinales Testicular (TCGT).**

Pregunta N° 1:	¿Está de acuerdo con el uso de GPC para mejorar su atención?
SI	(16/21) 77%
NO	(1/21) 4%
NO SE	(4/21) 19%

Pregunta N° 2:	¿Cuáles de las siguientes alternativas es la más importante para mejorar su atención?
Sustento científico para el tratamiento.	(8/31) 26%
Que tenga las mejores opciones de tratamiento.	(13/31) 42%
Los efectos adversos de los tratamientos.	(3/31) 9%
Que participen todos los especialistas involucrados en el manejo.	(13/31) 23%

Pregunta N° 3:	¿Qué otros temas cree Ud. que debemos considerar en la GPC?
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomendaciones puntuales</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Información sobre medidas preventivas</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomendaciones sobre cuidado post operatorio</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Definir los tipos de coberturas</li> </ul>	

**Anexo N° 10: Formulario para la revisión externa dirigido al experto.**

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES TESTICULAR ONCOSALUD, AUNA**

**Nombre del revisor externo/a: Jose Ramon Germa LLuch**

El revisor externo a través de este formulario evaluó

**A. APLICABILIDAD Y RELEVANCIA**

Explorar si el tema abordado por la guía aporta información útil y relevante para el contexto asistencial, y si se incluye la relevancia social del tema.

**B. CONTENIDO Y ESTRUCTURA DE LA GUÍA**

Valorar si las recomendaciones propuestas en la guía tienen respaldo científico y son claras. Observar, además, si la guía está estructurada en un orden adecuado y lógico, y si los materiales gráficos, algoritmos, tablas y anexos son útiles. Considerar también si la información vertida es adecuada, útil y suficiente.

**C. ASPECTOS FORMALES**

Valorar si el lenguaje empleado para informar al profesional de la salud es correcto y claro.

Estimado revisor coloque una (X) según su criterio de evaluación en las siguientes preguntas:

1. ¿Están descritos específicamente los objetivos globales de la guía?

X	Bastante	Poco	Nada
---	----------	------	------

2. ¿Está descrita de forma clara la definición del problema de salud?

X	Bastante	Poco	Nada
---	----------	------	------

3. ¿Están descritos de forma clara los criterios de manejo clínico en cada situación?

Totalmente	X	Poco	Nada
------------	---	------	------

4. ¿Las recomendaciones son específicas y están redactadas sin ambigüedades?

Totalmente	X	Poco	Nada
------------	---	------	------

5. ¿Hay una conexión explícita entre las principales recomendaciones y la evidencia científica que las apoya?

Totalmente	X	Poco	Nada
------------	---	------	------

6. Por favor, evalúe (del 1 a 10) la aplicabilidad de esta guía de práctica clínica en su realidad asistencial

1	2	3	4	5	6	7	X	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

### COMENTARIOS GENERALES SOBRE LA GUÍA:

En mi modesta opinión una guía de práctica clínica como indica su nombre debe guiar al facultativo por el algoritmo más racional basado en la evidencia científica, dejando a un lado en lo posible desviaciones que puedan confundir al lector. No resulta válido tampoco enunciar todas las posibilidades abiertas ante un problema que no definan con precisión la mejor alternativa. Guías muy abiertas como las de la NCCN (USA) están dirigidas más para obligar al pago por parte de las mutuas (Medicare, Medicaid) de cada tipo de tratamiento citado, que al auténtico beneficio clínico del mismo. En este sentido la guía de AUNA debería centrarse más en las recomendaciones que en las sugerencias. Éstas podrían citarse de forma más somera y diferenciada de las anteriores.

#### ALGORITMOS:

El algoritmo N° 3 de la página 66 tiene un error en EC IIA-IIB al indicar Rt en vez de quimioterapia con 3 ciclos de BEP.

El algoritmo N° 5 presenta la contradicción de recomendar en pN2 tanto vigilancia activa como quimioterapia, cuando esta segunda debería ser prioritaria en caso de residuo tumoral franco.

El algoritmo N° 6 colocaría como primera opción el TIP tal como he comentado en el apartado correspondiente.

### COMENTARIOS POR ÁREAS:

Haga las observaciones, sugerencias y comentarios específicos que crea oportunos para mejorar esta guía de práctica clínica en los capítulos que se mencionan. Si no está de acuerdo con alguna de las recomendaciones, por favor aporte los estudios que podrían modificarla.

#### 1. Introducción

Si la introducción se refiere a las primeras 15 páginas de la guía no tengo comentarios específicos que hacer excepto que me parece demasiado larga.

#### 2. Alcance y objetivos

Son muy correctos

#### 3. Metodología

La revisión exhaustiva de la literatura es excelente, aunque existen algunas publicaciones no citadas. Citar niveles de evidencia diferentes si bien resulta más exhaustivo también conduce a discrepancias que pueden confundir al facultativo. La evidencia NCCN se basa más en el consenso en sí que en la propia evidencia, todo lo contrario de la clasificación ESMO que es más objetiva. Ejemplos las recomendaciones 2 y 3 de la guía (pag.16). Mientras que ESMO no cualifica la radioterapia en estadio I de seminoma con factores de riesgo, la NCCN le da un 2A cuando internacionalmente esta indicación está obsoleta. En la 3 la ESMO tiene un nivel 1 al haber un ensayo randomizado potente, la NCCN le da un valor 2A, porque debe considerar que hay menos consenso y así permite el pago de la radioterapia en USA.

#### 4. Tema: Tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro orquiectomizado

En la página 4 de la guía la ginecomastia bilateral ocurre actualmente de forma casi anecdótica ya que los pacientes se diagnostican más precozmente. No está más allá del 1%.  
De nuevo en este apartado se trata con la misma extensión las recomendaciones y las sugerencias como opción de manejo lo que me parece un poco confuso para el prescriptor.  
En los estadios I estoy de acuerdo con las diferentes opciones planteadas.  
En los estadios IIA y IIB la quimioterapia es igual de eficaz que la radioterapia y evita segundas neoplasias radioinducidas posteriores (García-del-Muro X, Maroto P, Guma J et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish germ cell cancer group study. J Clin Oncol 2008; 26: 5416–5421).  
En la indicación de pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC IIC - III de riesgo intermedio, se sugiere VIP por 4 cursos como una opción de manejo, debe dejarse claro que solo en casos en que la bleomicina este contraindicada: deportistas, músicos etc.  
En la indicación del PET post-quimioterapia es importante dejar claro el momento de su realización, nunca antes de las 8 semanas, dado que puede persistir captación sin restos tumorales antes de este periodo.

#### 5. Tema: Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado

En el estadio I se recomienda en pacientes con factores de riesgo indistintamente seguimiento, linfadenectomía retroperitoneal y quimioterapia, cuyos efectos secundarios son muy diferentes y el seguimiento posterior también. Se trata de enfermos que tienen un 50% de posibilidades de tener enfermedad ganglionar retroperitoneal, por lo que en el caso del seguimiento el paciente debe saber el riesgo y asumir un control posterior estricto. La linfadenectomía de estadiaje prácticamente se ha abandonado en la mayoría de los países por que se precisa cirujanos con experiencia (más de 20-30 procedimientos año) y es una operación inútil en el 50% de pacientes con posibles efectos secundarios importantes como la eyaculación retrógrada o diversas complicaciones postoperatorias como el íleo, infección de herida, fístula, obstrucción intestinal, pancreatitis o linfocele (14-21% de pacientes, presentan alguna de ellas).  
La administración de 1 BEP en estos pacientes reduce las tasas de recidiva en menos de un 3% (Maroto P, del Muro XG, Aparicio J et al. Multicentre risk-adapted management for 415 stage I non-seminomatous germ cell tumours. Ann Oncol 2005; 16: 1915–1920), aunque deben tratarse innecesariamente un 50% de casos. Hay que recordar que si se produce la recidiva los enfermos recibirán el triple de ciclos de BEP. La toxicidad de 1 Ciclo de BEP es mínima. Grupos con Swenoteca, Dateca o Grupo Germinal Español han abandonado completamente la linfadenectomía.  
La recomendación 17 de BEP 1-2 ciclos en enfermos sin factores de riesgo lleva a tratar con quimioterapia innecesariamente a un 80% de enfermos, algo que no parece recomendable.  
Las recomendaciones 21 y 23 de nuevo debe aclarar que está indicada en pacientes que no deben recibir bleomicina.  
La recomendación 28 está incluida en la 29. La preservación de nerviosa dependerá del tamaño de la masa, cantidad de ganglios afectos y localización teniendo siempre en cuenta no poner en peligro la total erradicación de la masa residual. En los casos llamado Growing Teratoma se recomienda una linfadenectomía completa bilateral, por el riesgo de crecimiento posterior de nuevo teratoma (no hay mención de este tipo de evolución tan peculiar tras la quimioterapia, es decir el crecimiento de las masas, generalmente quísticas asociada a normalización de marcadores tumorales y que puede ser malinterpretado como progresión tumoral con el consiguiente cambio de quimioterapia innecesario en vez de realizar una cirugía de todas las masas residuales) (Andre F, Fizazi K, Culine S et al. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. Eur J Cancer 2000; 36: 1389–1394).  
Las recomendaciones 32 y 33 se contradicen en el estadio pN2, ya que en la primera se recomienda vigilancia y en la segunda 1-2 ciclos de BEP. No es lo mismo que haya solo algunas células viables que franco tumor residual (Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A et al. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous

germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. Ann Oncol 2008; 19:259–264).

#### **6. Tema: Segunda línea de tratamiento en Tumor de células germinales testicular**

La mayoría de los centros y grupos se están decantando por TIP en vez de VEIP por ser más eficaz y al llevar taxol ser mejor para reclutar células precursoras hematopoyéticas en el caso que se necesita un doble trasplante posterior. Creo que la recomendación 36 debe pasar por delante de la 35. No existe suficiente validación internacional para sugerir la administración de GIP (recomendación 37).

La recomendación 38 coloca las altas dosis como primera opción en pacientes recidivados o refractarios, situaciones muy diferentes entre ellas. La primera amerita TIP de entrada mientras que en la segunda puede plantearse de entrada las altas dosis.

#### **7. Tema: Tercera línea de tratamiento en Tumor de células germinales testicular**

Las terceras líneas son bastante abiertas en estos tumores, debiendo valorarse como primera posibilidad el doble trasplante si es posible.

La recomendación 44 no tiene ninguna evidencia científica en tumores germinales. El resto de las recomendaciones de la 45 a 53 me parecen muy correctas.

**Anexo Nº 11: Observaciones del Revisor externo**

Escenario observado	Observación del revisor experto	Opinión de los colaboradores expertos
<p><b>Tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro orquiectomizado</b></p>	<p>En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC IA - IB con factores de riesgo, se recomienda radioterapia como una opción de manejo. El revisor experto consideró una opción obsoleta.</p>	<p>Los expertos consideran esta alternativa de tratamiento basado en un estudio randomizado que incluyó 1477 pacientes con TCGT tipo seminoma EC I y buscó comparar el tratamiento adyuvante en base a Carboplatino 7 AUC versus RT a dosis de 20 - 30 Gy. La SLR a 5 años fue similar, 94.7% para los pacientes que recibieron QT y 96% para los que recibieron RT. Hubo una clara reducción en la tasa de recurrencia de TCGT contralateral con el tratamiento de QT. Estos resultados confirmaron la no inferioridad de la QT adyuvante con respecto a la RT. (1). Sin embargo mencionan que numerosos estudios han encontrado un incremento en el riesgo de segundas neoplasias en pacientes con TCGT tratados con RT (2) y considerando las toxicidades mayores con respecto a 1 o 2 ciclos de quimioterapia bajo esquema BEP, los expertos concluyen en omitir la RT como opción de manejo en este grupo de pacientes.</p>
	<p>En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC IIC - III de riesgo intermedio, se sugiere VIP por 4 cursos como una opción de manejo, el experto sugiere que debe dejarse claro que la opción del esquema VIP solo debe indicarse en casos en que la bleomicina.</p>	<p>Por consenso de expertos se consideró aclarar en quienes se recomienda VIP; por tanto la recomendación quedó de la siguiente manera: En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC IIC - III de riesgo intermedio en quienes está contraindicado el uso de bleomicina, se sugiere VIP por 4 cursos como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO) (Nivel de evidencia II, ESMO)</p>
<p><b>Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado</b></p>	<p>La recomendación 17 de BEP 1-2 ciclos en enfermos sin factores de riesgo lleva a tratar con quimioterapia innecesariamente a un 80% de enfermos, algo que no parece recomendable.</p>	<p>Los expertos consideraron mantener la recomendación basada en el estudio prospectivo, multicéntrico SWENOTECA, en el cual se reclutaron 745 pacientes con diagnóstico de TCGT no seminoma EC I con o sin FR, si el paciente presentaba invasión vascular tumoral (IVT), se recomendó quimioterapia adyuvante con</p>

		<p>BEP, en cambio si era negativo los pacientes podían elegir quimioterapia adyuvante o vigilancia activa. Un curso de BEP redujo en un 90% las recurrencias en los pacientes con TCGT no seminoma EC I con IVT (+) o IVT (-) y es una opción como tratamiento inicial para todos los pacientes con TCGT no seminoma EC I (3).</p>
	<p>La recomendación 28 está incluida en la 29. En los casos llamado Growing Teratoma se recomienda una linfadenectomía completa bilateral, por el riesgo de crecimiento posterior de nuevo teratoma (no hay mención de este tipo de evolución tan peculiar tras la quimioterapia, es decir el crecimiento de las masas, generalmente quísticas asociada a normalización de marcadores tumorales y que puede ser malinterpretado como progresión tumoral con el consiguiente cambio de quimioterapia innecesario en vez de realizar una cirugía de todas las masas residuales.</p>	<p>Los expertos consideraron mantener ambas recomendaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIA - IIB con masa residual <math>\geq 1</math> cm posterior a quimioterapia y marcadores tumorales negativos se recomienda disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa bilateral como una opción de manejo.</li> <li>- En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC II - III con respuesta parcial a la quimioterapia y marcadores tumorales negativos, se recomienda resección de masas residuales.</li> </ul> <p>Basado en el estudio retrospectivo 442 pacientes con diagnóstico de TCGT no seminoma con masa residual &gt; 1 cm, por lo que se les sometió a DGRT con preservación nerviosa bilateral. Se les dividió en 2 grupos, 330 pacientes que fueron a DGRT con preservación nerviosa bilateral dentro de los 3 meses post quimioterapia; o 112 pacientes que recibieron cirugía de rescate luego de tratamiento de quimioterapia para la recurrencia del tumor. La tasa libre de recurrencia a 5 años y la supervivencia global fue de 83% y 89%, respectivamente. Los resultados demostraron la baja morbilidad que se obtiene, incluso en el grupo de cirugía de rescate, y la importancia de la resección total en este escenario. Los autores recomiendan la cirugía electiva para todo hombre con masa residual luego de la primera línea de tratamiento (4).</p>
	<p>Las recomendaciones 32 y 33 se contradicen en el</p>	<p>Los expertos coincidieron con el revisor experto</p>

	<p>estadio pN2, ya que en la primera se recomienda vigilancia y en la segunda 1-2 ciclos de BEP. No es lo mismo que haya solo algunas células viables que franco tumor residual (5)</p>	<p>recomendando vigilancia activa cuando no haya evidencia de franco tumor residual. Por tanto, las recomendaciones se modificaron de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC I - IIB sometidos a disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa y pN0-1, se recomienda vigilancia activa. (Categoría 2A, NCCN)</li> <li>- En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC I - IIB sometidos a disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa y pN2, se recomienda BEP o EP por 2 cursos. (Categoría 2A, NCCN)</li> </ul>
<p><b>Segunda línea de tratamiento en Tumor de células germinales testicular</b></p>	<p>No existe suficiente validación internacional para sugerir la administración de GIP (recomendación 37).</p>	<p>Un estudio prospectivo multicéntrico fase II GETUG, evaluó 37 pacientes con TCGT con recurrencia de enfermedad y con respuesta completa a primera línea de tratamiento, todos los pacientes recibieron tratamiento con esquema GIP: gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> día 1 y 5, ifosfamida 1200 mg/m<sup>2</sup>/día día 1-5 y cisplatino 20 mg/m<sup>2</sup>/día día 1-5, factor estimulante de colonias de granulocitos 263 µg/día día 7-15, cada 21 días por 4 ciclos. De los 37 pacientes, 29 (78%) lograron respuesta favorable, 20 (54%) pacientes alcanzaron respuesta completa y respuesta parcial con marcadores tumorales negativos en 9 (24%) pacientes. Con una media de seguimiento de 53 meses, con una sobrevida global a 2 años de 73% (57-84%). Tasa de sobrevida libre de progresión de 51% (35-66%) (6)</p> <p>Los expertos consideran eliminar esta opción por la baja evidencia científica demostrada para este esquema de tratamiento sistémico.</p>
	<p>La recomendación 38 coloca las altas dosis como primera opción en pacientes recidivados o refractarios, situaciones muy diferentes entre ellas. La primera amerita TIP de entrada mientras que en la segunda puede plantearse de entrada las altas dosis.</p>	<p>En nuestra GPC TCGT se considera segunda línea con altas dosis de quimioterapia seguido de infusión de células madre como una opción de manejo, en pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, según la evidencia demostrada</p>

<p><b>Tercera línea de tratamiento en Tumor de células germinales testicular</b></p>	<p>La recomendación 44 no tiene ninguna evidencia científica en tumores germinales.</p>	<p>ya mencionada en el resumen de evidencias (7,8,9). El panel de expertos AUNA decidió eliminar la recomendación de Pembrolizumab como tercera línea de tratamiento pues no se cuenta con evidencia científica en este grupo de pacientes (10,11)</p>
<p><b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Oliver RTD, Mead GM, Rustin GJS, Joffe JK, Aass N, Coleman R, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). <i>J Clin Oncol.</i> 2011 Mar 10;29(8):957–62.</li> <li>2. Ornstein DK, Finley DS. Second Cancers Among 40,576 Testicular Cancer Patients: Focus on Long-term Survivors [Internet]. Vol. 2007, Yearbook of Urology. 2007. p. 196–7. Available from: <a href="http://dx.doi.org/10.1016/s0084-4071(08)70155-6">http://dx.doi.org/10.1016/s0084-4071(08)70155-6</a></li> <li>3. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, Cavallin-Stahl E, Stierner U, Solberg A, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. <i>J Clin Oncol.</i> 2009 May 1;27(13):2122–8.</li> <li>4. Hendry WF, Norman AR, Dearnaley DP, Fisher C, Nicholls J, Huddart RA, et al. Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses. <i>Cancer.</i> 2002 Mar 15;94(6):1668–76.</li> <li>5. Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A, Chen I, Salvioni R, Hartmann JT, et al. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study [Internet]. Vol. 19, <i>Annals of Oncology.</i> 2008. p. 259–64. Available from: <a href="http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdm472">http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdm472</a></li> <li>6. Fizazi K, Gravis G, Flechon A, Geoffrois L, Chevreau C, Laguerre B, et al. Combining gemcitabine, cisplatin, and ifosfamide (GIP) is active in patients with relapsed metastatic germ-cell tumors (GCT): a prospective multicenter GETUG phase II trial. <i>Ann Oncol.</i> 2014 May;25(5):987–91.</li> <li>7. Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT, Metzner B, Schmidt-Wolf IGH, Berdel WE, et al. Single Versus Sequential High-Dose Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Germ Cell Tumors: A Prospective Randomized Multicenter Trial of the German Testicular Cancer Study Group [Internet]. Vol. 25, <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2007. p. 2778–84. Available from: <a href="http://dx.doi.org/10.1200/jco.2006.09.2148">http://dx.doi.org/10.1200/jco.2006.09.2148</a></li> <li>8. Pico J-L, Rosti G, Kramar A, Wandt H, Koza V, Salvioni R, et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. <i>Ann Oncol.</i> 2005 Jul;16(7):1152–9.</li> <li>9. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abonour R. High-Dose Chemotherapy and Stem-Cell Rescue for Metastatic Germ-Cell Tumors [Internet]. Vol. 357, <i>New England Journal of Medicine.</i> 2007. p. 340–8. Available from: <a href="http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa067749">http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa067749</a></li> <li>10. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency [Internet]. Vol. 372, <i>New England Journal of Medicine.</i> 2015. p. 2509–20. Available from: <a href="http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1500596">http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1500596</a></li> <li>11. Adra N, Einhorn LH, Althouse SK, Ammakkanavar NR, Musapatika D, Albany C, et al. Phase II trial of pembrolizumab in patients with platinum refractory germ-cell tumors: a Hoosier Cancer Research Network Study GU14-206 [Internet]. Vol. 29, <i>Annals of Oncology.</i> 2018. p. 209–14. Available from: <a href="http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx680">http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx680</a></li> </ol>		

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Website [Internet]. [cited 2017 Aug 24]. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/documentos/Guias/M-GPC1.pdf>
2. Trust AR. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II. 2009.
3. NCCN. Testicular Cancer. Version 1. 2019. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN) [Internet]. 2019; Version 1. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/testicular.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf)
4. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep 26;26(suppl 5):v116–25.
5. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, Goede V, Mey U, Soubeyran P, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Ann Oncol*. 2017;29(3):544–62.
6. Hutchings M, Ladetto M, Buske C, de Nully Brown P, Ferreri AJM, Pfreundschuh M, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: management of “ultra-high-risk” patients. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1687–700.
7. The Alberta Provincial Hematology Tumour Team. Clinical Practice Guideline Lyhe- 002 [Internet]. [www.albertahealthservices.ca](http://www.albertahealthservices.ca). 2017 [cited 2018 Nov 23]. Available from: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-utilization-handbook.pdf>
8. Website [Internet]. [cited 2019 May 1]. Available from: Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2017 Dec 3];66(7):719–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312392>
9. Shekelle P, Eccles MP, Grimshaw JM, Woolf SH. When should clinical guidelines be updated? *BMJ*. 2001 Jul 21;323(7305):155–7.
10. Looijenga LHJ, Stoop H, Biermann K. Testicular cancer: biology and biomarkers [Internet]. Vol. 464, *Virchows Archiv*. 2014. p. 301–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-013-1522-1>
11. Trabert B, Zugna D, Richiardi L, McGlynn KA, Akre O. Congenital malformations and testicular germ cell tumors. *Int J Cancer*. 2013 Oct 15;133(8):1900–4.
12. Rajpert-De Meyts E, McGlynn KA, Okamoto K, Jewett MAS, Bokemeyer C. Testicular germ cell tumours. *Lancet*. 2016 Apr 23;387(10029):1762–74.
13. Berney DM, Looijenga LHJ, Idrees M, Wolter Oosterhuis J, Meyts ER-D, Ulbright TM, et al. Germ cell neoplasia in situ (GCNIS): evolution of the current nomenclature for testicular pre-invasive germ cell malignancy [Internet]. Vol. 69, *Histopathology*. 2016. p. 7–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/his.12958>
14. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours [Internet]. Vol. 70, *European Urology*. 2016. p. 93–105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.029>
15. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, et al. Cancer mortality

- in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol.* 2010 Jun;21(6):1323–60.
16. Rosen A, Jayram G, Drazer M, Eggener SE. Global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol.* 2011 Aug;60(2):374–9.
  17. Cancer today [Internet]. [cited 2019 Apr 30]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>
  18. Payet E, Pérez P, Poquioma E, Díaz E. Registro de cáncer de lima metropolitana. incidencia y mortalidad 2010--2012. Lima: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. 2016;
  19. Gajendran VK, Nguyen M, Ellison LM. Testicular cancer patterns in African-American men. *Urology.* 2005 Sep;66(3):602–5.
  20. Biggs ML, Schwartz SM. Differences in testis cancer survival by race and ethnicity: a population-based study, 1973-1999 (United States). *Cancer Causes Control.* 2004 Jun;15(5):437–44.
  21. Oh J, Landman J, Evers A, Yan Y, Kibel AS. Management of the postpubertal patient with cryptorchidism: an updated analysis. *J Urol.* 2002 Mar;167(3):1329–33.
  22. Batata MA, Chu FC, Hilaris BS, Whitmore WF, Golbey RB. Testicular cancer in cryptorchids. *Cancer.* 1982 Mar 1;49(5):1023–30.
  23. Schnack TH, Poulsen G, Myrup C, Wohlfahrt J, Melbye M. Familial coaggregation of cryptorchidism, hypospadias, and testicular germ cell cancer: a nationwide cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Feb 3;102(3):187–92.
  24. von der Maase H, Rørth M, Walbom-Jørgensen S, Sørensen BL, Christophersen IS, Hald T, et al. Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. *Br Med J.* 1986 Nov 29;293(6559):1398–401.
  25. Fosså SD, Chen J, Schonfeld SJ, McGlynn KA, McMaster ML, Gail MH, et al. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. men. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Jul 20;97(14):1056–66.
  26. Kier MGG, Lauritsen J, Almstrup K, Mortensen MS, Toft BG, Rajpert-De Meyts E, et al. Screening for carcinoma in situ in the contralateral testicle in patients with testicular cancer: a population-based study. *Ann Oncol.* 2015 Apr;26(4):737–42.
  27. Hemminki K, Chen B. Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. *Int J Androl.* 2006 Feb;29(1):205–10.
  28. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med.* 1997 Jul 24;337(4):242–53.
  29. The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 3e | AccessMedicine | McGraw-Hill Medical [Internet]. [cited 2019 Apr 30]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1772>
  30. van Casteren NJ, de Jong J, Stoop H, Steyerberg EW, de Bekker-Grob EW, Dohle GR, et al. Evaluation of testicular biopsies for carcinoma in situ: immunohistochemistry is mandatory [Internet]. Vol. 32, *International Journal of Andrology.* 2009. p. 666–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2605.2008.00923.x>
  31. Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, Hansen J, Olsen JH, Skakkebaek NE, et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ.* 2000 Sep 30;321(7264):789–92.

32. Nalesnik JG, Sabanegh ES Jr, Eng TY, Buchholz TA. Fertility in men after treatment for stage 1 and 2A seminoma. *Am J Clin Oncol*. 2004 Dec;27(6):584–8.
33. Sibert, Sibert, Rives, Rey, Mace, Grise. Semen cryopreservation after orchidectomy in men with testicular cancer. *BJU Int*. 2001;84(9):1038–42.
34. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, Einhorn LH, Fancher T, Smith DC, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3388–404.
35. Peyret C. Tumeurs du testicule. Synthèse et recommandations en onco-urologie. *Prog Urol*. 1993;2(2):60–4.
36. Ferraro S, Trevisiol C, Gion M, Panteghini M. Human Chorionic Gonadotropin Assays for Testicular Tumors: Closing the Gap between Clinical and Laboratory Practice. *Clin Chem*. 2018 Feb;64(2):270–8.
37. Morris MJ, Bosl GJ. Recognizing abnormal marker results that do not reflect disease in patients with germ cell tumors. *J Urol*. 2000 Mar;163(3):796–801.
38. Nazeer T, Ro JY, Amato RJ, Park YW, Ordonez NG, Ayala AG. Histologically pure seminoma with elevated alpha-fetoprotein: a clinicopathologic study of ten cases. *Oncol Rep*. 1998 Nov;5(6):1425–9.
39. Kundu SD, Carver BS, Sheinfeld J. Retroperitoneal histologic findings of patients with elevated serum alpha-fetoprotein and pure seminoma at orchiectomy. *Urology*. 2011 Oct;78(4):844–7.
40. Kim W, Rosen MA, Langer JE, Banner MP, Siegelman ES, Ramchandani P. US–MR Imaging Correlation in Pathologic Conditions of the Scrotum. *Radiographics*. 2007;27(5):1239–53.
41. Trout AT, Chow J, McNamara ER, Darge K, Grueso RR, Munden M, et al. Association between Testicular Microlithiasis and Testicular Neoplasia: Large Multicenter Study in a Pediatric Population. *Radiology*. 2017;285(2):576–83.
42. See WA, Hoxie L. Chest staging in testis cancer patients: imaging modality selection based upon risk assessment as determined by abdominal computerized tomography scan results. *J Urol*. 1993 Sep;150(3):874–8.
43. Nicolai N, Pizzocaro G. A Surveillance Study of Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors of the Testis. *J Urol*. 1995;1045–9.
44. Peller P, Subramaniam R, Guermazi A. PET-CT and PET-MRI in Oncology: A Practical Guide. Springer Science & Business Media; 2012. 435 p.
45. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomography Is a Reliable Predictor for Viable Tumor in Postchemotherapy Seminoma: An Update of the Prospective Multicentric SEMPET Trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(6):1034–9.
46. Scully RE. Intratubular germ cell neoplasia (carcinoma in situ): What it is and what should be done about it. *World Urol Update Ser*. 1982;1:17.
47. Høie-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *Ann Oncol*. 2005 Jun;16(6):863–8.
48. Høie-Hansen CE, Holm M, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Histological evidence of

- testicular dysgenesis in contralateral biopsies from 218 patients with testicular germ cell cancer. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2003;200(3):370–4.
49. Looijenga LHJ, Hersmus R, Gillis AJM, Pfundt R, Stoop HJ, van Gurp RJHLM, et al. Genomic and expression profiling of human spermatocytic seminomas: primary spermatocyte as tumorigenic precursor and DMRT1 as candidate chromosome 9 gene. *Cancer Res*. 2006 Jan 1;66(1):290–302.
  50. Kraggerud SM, Berner A, Bryne M, Pettersen EO, Fossa SD. Spermatocytic seminoma as compared to classical seminoma: an immunohistochemical and DNA flow cytometric study. *APMIS*. 1999 Mar;107(3):297–302.
  51. Zhang C, Berney DM, Hirsch MS, Cheng L, Ulbright TM. Evidence supporting the existence of benign teratomas of the postpubertal testis: a clinical, histopathologic, and molecular genetic analysis of 25 cases. *Am J Surg Pathol*. 2013 Jun;37(6):827–35.
  52. Oosterhuis JW, Stoop JA, Rijlaarsdam MA, Biermann K, Smit VTHBM, Hersmus R, et al. Pediatric germ cell tumors presenting beyond childhood? *Andrology*. 2015 Jan;3(1):70–7.
  53. Ulbright TM, Henley JD, Cummings OW, Foster RS, Cheng L. Cystic trophoblastic tumor: a nonaggressive lesion in postchemotherapy resections of patients with testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol*. 2004 Sep;28(9):1212–6.
  54. Idrees MT, Kao C-S, Epstein JI, Ulbright TM. Nonchoriocarcinomatous Trophoblastic Tumors of the Testis: The Widening Spectrum of Trophoblastic Neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2015 Nov;39(11):1468–78.
  55. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, Bacik J, Richardson PG, Vogelzang NJ, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2007 Jan 20;25(3):247–56.
  56. Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevis C, Kramar A, Einhorn LH, Necchi A, et al. International Prognostic Factors Study Group Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010;28:4906–11.
  57. Lorch A, Bascoul-Mollevis C, Kramar A, Einhorn L, Necchi A, Massard C, et al. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2178–84.
  58. Jones RH, Vasey PA. Part I: testicular cancer--management of early disease. *Lancet Oncol*. 2003 Dec;4(12):730–7.
  59. Robinson R, Tait CD, Clarke NW, Ramani VAC. Is it safe to insert a testicular prosthesis at the time of radical orchidectomy for testis cancer: an audit of 904 men undergoing radical orchidectomy. *BJU Int*. 2016 Feb;117(2):249–52.
  60. Heidenreich A, Hörtl W, Albrecht W, Pont J, Engelmann UH. Testis-preserving surgery in bilateral testicular germ cell tumours. *Br J Urol*. 1997 Feb;79(2):253–7.
  61. Yossepowitch O, Baniel J. Role of organ-sparing surgery in germ cell tumors of the testis. *Urology*. 2004 Mar;63(3):421–7.
  62. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Albers P, Beyer J, Kollmannsberger C, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ

- Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol*. 2004 Sep;15(9):1377–99.
63. Sonneveld DJ, Schraffordt Koops H, Sleijfer DT, Hoekstra HJ. Bilateral testicular germ cell tumours in patients with initial stage I disease: prevalence and prognosis--a single centre's 30 years' experience. *Eur J Cancer*. 1998 Aug;34(9):1363–7.
  64. Che M, Tamboli P, Ro JY, Park DS, Ro JS, Amato RJ, et al. Bilateral testicular germ cell tumors: twenty-year experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer*. 2002 Sep 15;95(6):1228–33.
  65. Heidenreich A, Weissbach L, Hörtl W, Albers P, Kliesch S, Köhrmann KU, et al. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. *J Urol*. 2001 Dec;166(6):2161–5.
  66. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *Eur Urol*. 2015 Dec;68(6):1054–68.
  67. Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J, Heidenreich A, Schmoll H-J, Bokemeyer C, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi125–32.
  68. Boctor ZN, Kurohara SS, Badib AO, Murphy GP. Current results from therapy of testicular tumors. *Cancer*. 1969 Nov;24(5):870–5.
  69. Oliver RTD, Mead GM, Rustin GJS, Joffe JK, Aass N, Coleman R, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol*. 2011 Mar 10;29(8):957–62.
  70. Zwahlen DR, Martin JM, Millar JL, Schneider U. Effect of radiotherapy volume and dose on secondary cancer risk in stage I testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Mar 1;70(3):853–8.
  71. Simone CB 2nd, Kramer K, O'Meara WP, Bekelman JE, Belard A, McDonough J, et al. Predicted rates of secondary malignancies from proton versus photon radiation therapy for stage I seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jan 1;82(1):242–9.
  72. Horwich A, Fossa SD, Huddart R, Dearnaley DP, Stenning S, Aresu M, et al. Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma. *Br J Cancer*. 2014 Jan 7;110(1):256–63.
  73. Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, Agerbæk M, Holm NV, Christensen IJ, et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol*. 2014 Dec;66(6):1172–8.
  74. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, Cohn-Cedermark G, Chung PW, Jewett MA, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 1;33(1):51–7.
  75. Chung P, Daugaard G, Tyldesley S, Atenafu EG, Panzarella T, Kollmannsberger C, et al. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer Med*. 2015 Jan;4(1):155–60.
  76. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2002 Nov 15;20(22):4448–52.
  77. Tandstad T, Ståhl O, Dahl O, Haugnes HS, Håkansson U, Karlsdottir Å, et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted

- recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Ann Oncol.* 2016 Jul;27(7):1299–304.
78. Alexandre J, Fizazi K, Mahé C, Culine S, Droz JP, Théodore C, et al. Stage I non-seminomatous germ-cell tumours of the testis: identification of a subgroup of patients with a very low risk of relapse. *Eur J Cancer.* 2001 Mar;37(5):576–82.
  79. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol.* 2003 Apr 15;21(8):1505–12.
  80. Soper MS, Hastings JR, Cosmatos HA, Slezak JM, Wang R, Lodin K. Observation versus adjuvant radiation or chemotherapy in the management of stage I seminoma: clinical outcomes and prognostic factors for relapse in a large US cohort. *Am J Clin Oncol.* 2014 Aug;37(4):356–9.
  81. Ernst DS, Brasher P, Venner PM, Czaykowski P, Moore MJ, Reyno L, et al. Compliance and outcome of patients with stage 1 non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT) managed with surveillance programs in seven Canadian centres. *Can J Urol.* 2005 Apr;12(2):2575–80.
  82. Lago-Hernandez CA, Feldman H, O'Donnell E, Mahal BA, Perez V, Howard S, et al. A refined risk stratification scheme for clinical stage 1 NSGCT based on evaluation of both embryonal predominance and lymphovascular invasion. *Ann Oncol.* 2015 Jul;26(7):1396–401.
  83. Kobayashi K, Saito T, Kitamura Y, Nobushita T, Kawasaki T, Hara N, et al. Oncological outcomes in patients with stage I testicular seminoma and nonseminoma: pathological risk factors for relapse and feasibility of surveillance after orchiectomy. *Diagn Pathol.* 2013 Apr 8;8:57.
  84. Read G, Stenning SP, Cullen MH, Parkinson MC, Horwich A, Kaye SB, et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol.* 1992 Nov;10(11):1762–8.
  85. Albers P, Siener R, Krege S, Schmelz H-U, Dieckmann K-P, Heidenreich A, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2008 Jun 20;26(18):2966–72.
  86. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, Cavallin-Stahl E, Stierner U, Solberg A, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *J Clin Oncol.* 2009 May 1;27(13):2122–8.
  87. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl M-L, Sauer R, et al. Radiotherapy for Stages IIA/B Testicular Seminoma: Final Report of a Prospective Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2003;21(6):1101–6.
  88. Schmidberger H, Bamberg M, Meisner C, Classen J, Winkler C, Hartmann M, et al. Radiotherapy in stage IIA and IIB testicular seminoma with reduced portals: A prospective multicenter study. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics.* 1997;39(2):321–6.
  89. Chung PWM, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Jewett MAS, Sturgeon JFG, Tew-George B, et al. Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. *Eur Urol.* 2004 Jun;45(6):754–9; discussion 759–60.

90. Giannatempo P, Greco T, Mariani L, Nicolai N, Tana S, Farè E, et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol.* 2015 Apr;26(4):657–68.
91. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, Pichlmeier U, Hartmann M, Keller L. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol.* 2000 May;37(5):582–94.
92. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, Stasi JP, Sheinfeld J. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Dec 10;25(35):5597–602.
93. Rabbani F, Sheinfeld J, Farivar-Mohseni H, Leon A, Rentzepis MJ, Reuter VE, et al. Low-volume nodal metastases detected at retroperitoneal lymphadenectomy for testicular cancer: pattern and prognostic factors for relapse. *J Clin Oncol.* 2001 Apr 1;19(7):2020–5.
94. Kondagunta GV, Sheinfeld J, Mazumdar M, Mariani TV, Bajorin D, Bacik J, et al. Relapse-free and overall survival in patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell cancer treated with etoposide and cisplatin adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004 Feb 1;22(3):464–7.
95. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Kattan MW, Stasi J, Bajorin DF, et al. Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer: impact of patient selection factors on outcome. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 20;23(12):2781–8.
96. de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PH, Mead GM, Fosså SD, et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol.* 2001 Mar 15;19(6):1629–40.
97. Fizazi K, Delva R, Caty A, Chevreau C, Kerbrat P, Rolland F, et al. A risk-adapted study of cisplatin and etoposide, with or without ifosfamide, in patients with metastatic seminoma: results of the GETUG S99 multicenter prospective study. *Eur Urol.* 2014 Feb;65(2):381–6.
98. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, Théodore C, Chevreau C, Geoffrois L, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol.* 2007 May;18(5):917–24.
99. Jones RH, Vasey PA. Part II: testicular cancer--management of advanced disease. *Lancet Oncol.* 2003 Dec;4(12):738–47.
100. de Wit R, Stoter G, Kaye SB, Sleijfer DT, Jones WG, ten Bokkel Huinink WW, et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1997;15(5):1837–43.
101. Horwich A, Sleijfer DT, Fosså SD, Kaye SB, Oliver RTD, Cullen MH, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. 1997; Available from: [https://repository.ubn.ru.nl/bitstream/handle/2066/24751/24751\\_\\_\\_\\_.PDF](https://repository.ubn.ru.nl/bitstream/handle/2066/24751/24751____.PDF)

102. de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, de Prijck L, et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer*. 1998 Sep;78(6):828–32.
103. de Wit R, Skoneczna I, Daugaard G, De Santis M, Garin A, Aass N, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel-bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) to standard BEP in intermediate-prognosis germ-cell cancer: intergroup study EORTC 30983. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 10;30(8):792–9.
104. Culine S, Kramar A, Théodore C, Geoffrois L, Chevreau C, Biron P, et al. Randomized trial comparing bleomycin/etoposide/cisplatin with alternating cisplatin/cyclophosphamide/doxorubicin and vinblastine/bleomycin regimens of chemotherapy for patients with intermediate- and poor-risk metastatic nonseminomatous germ cell tumors: Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers Trial T93MP. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 20;26(3):421–7.
105. Droz J-P, Kramar A, Biron P, Pico J-L, Kerbrat P, Pény J, et al. Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic nonseminomatous germ-cell tumours: mature results of a randomised trial. *Eur Urol*. 2007;51(3):739–48.
106. Necchi A, Mariani L, Di Nicola M, Lo Vullo S, Nicolai N, Giannatempo P, et al. High-dose sequential chemotherapy (HDS) versus PEB chemotherapy as first-line treatment of patients with poor prognosis germ-cell tumors: mature results of an Italian randomized phase II study. *Ann Oncol*. 2014;26(1):167–72.
107. Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, Einhorn LH. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol*. 1997 Apr;15(4):1427–31.
108. Adra N, Althouse SK, Liu H, Brames MJ, Hanna NH, Einhorn LH, et al. Prognostic factors in patients with poor-risk germ-cell tumors: a retrospective analysis of the Indiana University experience from 1990 to 2014. *Ann Oncol*. 2016 May;27(5):875–9.
109. Lorch A, Neubauer A, Hackenthal M, Dieing A, Hartmann JT, Rick O, et al. High-dose chemotherapy (HDCT) as second-salvage treatment in patients with multiple relapsed or refractory germ-cell tumors. *Ann Oncol*. 2010 Apr;21(4):820–5.
110. Fosså SD, Bokemeyer C, Gerl A, Culine S, Jones WG, Mead GM, et al. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. *Cancer*. 1999 Feb 15;85(4):988–97.
111. Bokemeyer C, Nowak P, Haupt A, Metzner B, Köhne H, Hartmann JT, et al. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol*. 1997 Apr;15(4):1449–54.
112. Feldman DR, Lorch A, Kramar A, Albany C, Einhorn LH, Giannatempo P, et al. Brain Metastases in Patients With Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Treatment Options--An Analysis From the Global Germ Cell Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 1;34(4):345–51.
113. Doyle DM, Einhorn LH. Delayed effects of whole brain radiotherapy in germ cell tumor patients with central nervous system metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Apr 1;70(5):1361–4.
114. Hardt A, Krell J, Wilson PD, Harding V, Chowdhury S, Mazhar D, et al. Brain metastases associated with germ cell tumors may be treated with chemotherapy alone. *Cancer*. 2014 Jun 1;120(11):1639–46.

115. Oechsle K, Kollmannsberger C, Honecker F, Boehlke I, Bokemeyer C. Cerebral metastases in non-seminomatous germ cell tumour patients undergoing primary high-dose chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2008 Aug;44(12):1663–9.
116. Salpeter SR, Malter DS, Luo EJ, Lin AY, Stuart B. Systematic review of cancer presentations with a median survival of six months or less. *J Palliat Med*. 2012 Feb;15(2):175–85.
117. Van Lancker A, Velghe A, Van Hecke A, Verbrugghe M, Van Den Noortgate N, Grypdonck M, et al. Prevalence of symptoms in older cancer patients receiving palliative care: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Jan;47(1):90–104.
118. Yennurajalingam S, Kwon JH, Urbauer DL, Hui D, Reyes-Gibby CC, Bruera E. Consistency of symptom clusters among advanced cancer patients seen at an outpatient supportive care clinic in a tertiary cancer center. *Palliat Support Care*. 2013 Dec;11(6):473–80.
119. Khatcheressian J, Cassel JB, Lyckholm L, Coyne P, Hagenmueller A, Smith TJ. Improving palliative and supportive care in cancer patients. *Oncology*. 2005 Sep;19(10):1365–76; discussion 1377–8, 1381–2, 1384 passim.
120. Morrison RS, Meier DE. Clinical practice. Palliative care. *N Engl J Med*. 2004 Jun 17;350(25):2582–90.
121. Aparicio J, Maroto P, del Muro XG, Gumà J, Sánchez-Muñoz A, Margelí M, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: the third Spanish Germ Cell Cancer Group study. *J Clin Oncol*. 2011 Dec 10;29(35):4677–81.
122. Aparicio J, Maroto P, del Muro XG, Sánchez-Muñoz A, Gumà J, Margelí M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma: a new nomogram derived from three consecutive, risk-adapted studies from the Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG) [Internet]. Vol. 25, *Annals of Oncology*. 2014. p. 2173–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu437>
123. Koutsoukos K, Tzannis K, Christodoulou C, Karavasilis V, Bakoyiannis C, Makatsoris T, et al. Two cycles of adjuvant carboplatin in stage I seminoma: 8-year experience by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HECOG) [Internet]. Vol. 34, *World Journal of Urology*. 2016. p. 853–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-015-1695-0>
124. Dieckmann K-P, Dralle-Filiz I, Matthies C, Heinzlbecker J, Bedke J, Ellinger J, et al. Testicular seminoma clinical stage 1: treatment outcome on a routine care level. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 Jul;142(7):1599–607.
125. Garcia-del-Muro X, Maroto P, Gumà J, Sastre J, Brea ML, Arranz JA, et al. Chemotherapy As an Alternative to Radiotherapy in the Treatment of Stage IIA and IIB Testicular Seminoma: A Spanish Germ Cell Cancer Group Study [Internet]. Vol. 26, *Journal of Clinical Oncology*. 2008. p. 5416–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2007.15.9103>
126. Detti B, Livi L, Scoccianti S, Gacci M, Lapini A, Cai T, et al. Management of Stage II testicular seminoma over a period of 40 years [Internet]. Vol. 27, *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2009. p. 534–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2008.07.034>
127. Horwich A, Oliver RT, Wilkinson PM, Mead GM, Harland SJ, Cullen MH, et al. A medical research council randomized trial of single agent carboplatin versus etoposide and cisplatin for advanced metastatic seminoma. MRC Testicular Tumour Working Party. *Br J Cancer*. 2000 Dec;83(12):1623–9.

128. Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS, Heelan R, Bajorin DF, Mencil P, et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol*. 1997 Mar;157(3):860–2.
129. Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, Caldarella C, Bertagna F, Giovanella L. Diagnostic performance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the postchemotherapy management of patients with seminoma: systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2014 May 15;2014:852681.
130. Becherer A, De Santis M, Karanikas G, Szabó M, Bokemeyer C, Dohmen BM, et al. FDG PET is superior to CT in the prediction of viable tumour in post-chemotherapy seminoma residuals [Internet]. Vol. 54, *European Journal of Radiology*. 2005. p. 284–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2004.07.012>
131. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, Bains M, Mariani T, Bacik J, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Jun;18(12):2413–8.
132. Mead GM, Cullen MH, Huddart R, Harper P, Rustin GJS, Cook PA, et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. *Br J Cancer*. 2005 Jul 25;93(2):178–84.
133. Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol*. 1998 Jul;16(7):2500–4.
134. Fizazi K, Gravis G, Flechon A, Geoffrois L, Chevreau C, Laguerre B, et al. Combining gemcitabine, cisplatin, and ifosfamide (GIP) is active in patients with relapsed metastatic germ-cell tumors (GCT): a prospective multicenter GETUG phase II trial. *Ann Oncol*. 2014 May;25(5):987–91.
135. Mano R, Becerra MF, Carver BS, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, et al. Clinical Outcome of Patients with Fibrosis/Necrosis at Post-Chemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Advanced Germ Cell Tumors. *J Urol*. 2017 Feb;197(2):391–7.
136. Oliver RTD, Ong J, Shamash J, Ravi R, Nagund V, Harper P, et al. Long-term follow-up of Anglian Germ Cell Cancer Group surveillance versus patients with Stage 1 nonseminoma treated with adjuvant chemotherapy. *Urology*. 2004 Mar;63(3):556–61.
137. Sturgeon JF, Moore MJ, Kakiashvili DM, Duran I, Anson-Cartwright LC, Berthold DR, et al. Non-Risk-Adapted Surveillance in Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors: The Princess Margaret Hospital's Experience [Internet]. Vol. 59, *European Urology*. 2011. p. 556–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2010.12.010>
138. Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, Agerbæk M, Holm NV, Rørth M, et al. Surveillance for Stage I Nonseminoma Testicular Cancer: Outcomes and Long-Term Follow-Up in a Population-Based Cohort [Internet]. Vol. 32, *Journal of Clinical Oncology*. 2014. p. 3817–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.53.5831>
139. Giannatempo P, Pond GR, Sonpavde G, Albany C, Lorient Y, Sweeney CJ, et al. Treatment and Clinical Outcomes of Patients with Teratoma with Somatic-Type Malignant Transformation: An International Collaboration. *J Urol*. 2016 Jul;196(1):95–100.
140. Nicolai N, Miceli R, Necchi A, Biondi D, Catanzaro M, Milani A, et al. Retroperitoneal lymph node dissection with no adjuvant chemotherapy in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours: long-term outcome and analysis of risk factors of recurrence. *Eur Urol*. 2010 Dec;58(6):912–8.
141. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, Fossa SD, Kaye SB, Horwich AH, et al. Short-

- course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report [Internet]. Vol. 14, *Journal of Clinical Oncology*. 1996. p. 1106–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.1996.14.4.1106>
142. Kondagunta GV, Bacik J, Bajorin D, Dobrzynski D, Sheinfeld J, Motzer RJ, et al. Etoposide and cisplatin chemotherapy for metastatic good-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 20;23(36):9290–4.
  143. Kier MG, Lauritsen J, Mortensen MS, Bandak M, Andersen KK, Hansen MK, et al. Prognostic Factors and Treatment Results After Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin in Germ Cell Cancer: A Population-based Study. *Eur Urol*. 2017 Feb;71(2):290–8.
  144. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, Nichols CR, David Crawford E, Vogelzang N, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. *Cancer*. 2003 Apr 15;97(8):1869–75.
  145. Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SDW, Foster RS, Einhorn LH. Long-term follow-up of Cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors: is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? *J Clin Oncol*. 2010 Feb 1;28(4):531–6.
  146. Hendry WF, Norman AR, Dearnaley DP, Fisher C, Nicholls J, Huddart RA, et al. Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses. *Cancer*. 2002 Mar 15;94(6):1668–76.
  147. Heidenreich A, Haidl F, Paffenholz P, Pape C, Neumann U, Pfister D. Surgical management of complex residual masses following systemic chemotherapy for metastatic testicular germ cell tumours. *Ann Oncol*. 2017 Feb 1;28(2):362–7.
  148. Carver BS, Shayegan B, Serio A, Motzer RJ, Bosl GJ, Sheinfeld J. Long-term clinical outcome after postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with residual teratoma. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 20;25(9):1033–7.
  149. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, Germà-Lluch JR, Bouzy J, Ragan D, et al. Viable Malignant Cells After Primary Chemotherapy for Disseminated Nonseminomatous Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Role of Postsurgery Chemotherapy—Results From an International Study Group [Internet]. Vol. 19, *Journal of Clinical Oncology*. 2001. p. 2647–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2001.19.10.2647>
  150. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, Muggia FM, Weiss RB, Donohue JP, et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med*. 1987 Dec 3;317(23):1433–8.
  151. Cary C, Jacob JM, Albany C, Masterson TA, Hanna NH, Einhorn LH, et al. Long-Term Survival of Good-Risk Germ Cell Tumor Patients After Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection: A Comparison of BEP × 3 vs. EP × 4 and Treating Institution. *Clin Genitourin Cancer*. 2018 Apr;16(2):e307–13.
  152. Kondagunta GV, Bacik J, Sheinfeld J, Bajorin D, Bains M, Reich L, et al. Paclitaxel plus ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2007 Jan 1;25(1):85–90.
  153. Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, Fischer P, Turkula S, Ishill N, et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1706–13.
  154. Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT, Metzner B, Schmidt-Wolf IGH, Berdel WE, et al. Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or

- refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 1;25(19):2778–84.
155. Pico J-L, Rosti G, Kramar A, Wandt H, Koza V, Salvioni R, et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol.* 2005 Jul;16(7):1152–9.
  156. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abonour R. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med.* 2007 Jul 26;357(4):340–8.
  157. Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, Schoeffski P, Metzner B, Hartmann JT, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2004 Jan 1;22(1):108–14.
  158. De Giorgi U, Rosti G, Aieta M, Testore F, Burattini L, Fornarini G, et al. Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory nonseminomatous germ cell tumor. *Eur Urol.* 2006 Nov;50(5):1032–8; discussion 1038–9.
  159. Bokemeyer C, Oechsle K, Honecker F, Mayer F, Hartmann JT, Waller CF, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol.* 2008 Mar;19(3):448–53.
  160. Seidel C, Oechsle K, Lorch A, Dieing A, Hentrich M, Hornig M, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in cisplatin-refractory germ cell cancer in routine care--Registry data from an outcomes research project of the German Testicular Cancer Study Group. *Urol Oncol.* 2016 Apr;34(4):167.e21–8.
  161. Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, Loehrer PJ Sr, Kuzel T, Vaughn D, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2002 Apr 1;20(7):1859–63.
  162. Mulherin BP, Brames MJ, Einhorn LH. Long-term survival with paclitaxel and gemcitabine for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. *Am J Clin Oncol.* 2015 Aug;38(4):373–6.
  163. Miller JC, Einhorn LH. Phase II study of daily oral etoposide in refractory germ cell tumors. *Semin Oncol.* 1990 Feb;17(1 Suppl 2):36–9.
  164. George DW, Foster RS, Hromas RA, Robertson KA, Vance GH, Ulbright TM, et al. Update on late relapse of germ cell tumor: a clinical and molecular analysis. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 1;21(1):113–22.
  165. Boyle HJ, Jouanneau E, Droz JP, Fléchon A. Management of brain metastases from germ cell tumors: a single center experience. *Oncology.* 2013 Jun 29;85(1):21–6.
  166. Oing C, Oechsle K, Necchi A, Loriot Y, De Giorgi U, Fléchon A, et al. Impact of primary metastatic bone disease in germ cell tumors: results of an International Global Germ Cell Tumor Collaborative Group G3 Registry Study. *Ann Oncol.* 2017 Mar 1;28(3):576–82.
  167. Oing C, Lorch A, Bokemeyer C, Honecker F, Beyer J, Berger LA, et al. First salvage treatment of germ cell tumor patients with bone metastases: retrospective analysis of a large international database. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015 May;141(5):923–31.
  168. Nonomura N, Nagahara A, Oka D, Mukai M, Nakai Y, Nakayama M, et al. Brain metastases from testicular germ cell tumors: a retrospective analysis. *Int J Urol.* 2009 Nov;16(11):887–93.

169. Ramani VAC, Grey BR, Addla SK, Dunham MP, Sangar VK, Clarke NW. Histological outcome of delayed orchidectomy after primary chemotherapy for metastatic germ cell tumour of the testis. *Clin Oncol* . 2008 Apr;20(3):247–52.
170. Gillessen S, Powles T, Lim L, Wilson P, Shamash J. Low-dose induction chemotherapy with Baby-BOP in patients with metastatic germ-cell tumours does not compromise outcome: a single-centre experience. *Ann Oncol*. 2010 Aug;21(8):1589–93.
171. Massard C, Plantade A, Gross-Goupil M, Loriot Y, Besse B, Raynard B, et al. Poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumours (NSGCTs): should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? *Ann Oncol*. 2010 Aug;21(8):1585–8.
172. Barton C, Duchesne G, Williams M, Fisher C, Horwich A. The impact of hydronephrosis on renal function in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer*. 1988 Oct 1;62(7):1439–43.
173. Ikeda A, Kawai K, Ando S, Oikawa T, Inai H, Kimura T, et al. Management of ureteral obstruction in advanced testicular tumor with lymph node metastasis. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Aug;42(8):748–52.
174. Motzer RJ, Niedzwiecki D, Isaacs M, Menendez-Botet C, Tong WP, Flombaum C, et al. Carboplatin-based chemotherapy with pharmacokinetic analysis for patients with hemodialysis-dependent renal insufficiency. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1990;27(3):234–8.
175. Froehner M, Passauer J, Schuler U, Hakenberg OW, Wirth MP. Successful chemotherapy for advanced nonseminomatous germ-cell tumor in a patient undergoing chronic hemodialysis. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 1;25(10):1282–4.
176. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 1997 Feb;15(2):594–603.
177. International Prognostic Factors Study Group, Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevi C, Kramar A, Einhorn LH, et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 20;28(33):4906–11.
178. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med*. 1987 Jun 4;316(23):1435–40.
179. Jules-Elysee K, White DA. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin Chest Med*. 1990 Mar;11(1):1–20.
180. Lehne G, Johansen B, Fosså SD. Long-term follow-up of pulmonary function in patients cured from testicular cancer with combination chemotherapy including bleomycin. *Br J Cancer*. 1993 Sep;68(3):555–8.
181. McKeage MJ, Evans BD, Atkinson C, Perez D, Forgeson GV, Dady PJ. Carbon monoxide diffusing capacity is a poor predictor of clinically significant bleomycin lung. New Zealand Clinical Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1990 May;8(5):779–83.
182. Jensen JL, Goel R, Venner PM. The effect of corticosteroid administration on bleomycin lung toxicity. *Cancer*. 1990 Mar 15;65(6):1291–7.
183. Comis RL. Detecting bleomycin pulmonary toxicity: a continued conundrum. *J Clin Oncol*. 1990 May;8(5):765–7.

184. Lauritsen J, Mortensen MS, Kier MGG, Christensen IJ, Agerbaek M, Gupta R, et al. Renal impairment and late toxicity in germ-cell cancer survivors. *Ann Oncol*. 2015 Jan;26(1):173–8.
185. Boyer M, Raghavan D, Harris PJ, Lietch J, Bleasel A, Walsh JC, et al. Lack of late toxicity in patients treated with cisplatin-containing combination chemotherapy for metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol*. 1990 Jan;8(1):21–6.
186. Bokemeyer C, Berger CC, Kuczyk MA, Schmoll HJ. Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol*. 1996 Nov;14(11):2923–32.
187. Petersen PM, Hansen SW, Giwercman A, Rørth M, Skakkebaek NE. Dose-dependent impairment of testicular function in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for germ cell cancer. *Ann Oncol*. 1994 Apr;5(4):355–8.
188. Stephenson WT, Poirier SM, Rubin L, Einhorn LH. Evaluation of reproductive capacity in germ cell tumor patients following treatment with cisplatin, etoposide, and bleomycin. *J Clin Oncol*. 1995 Sep;13(9):2278–80.
189. Brydøy M, Fosså SD, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Nov 2;97(21):1580–8.
190. Fosså SD, Theodorsen L, Norman N, Aabyholm T. Recovery of impaired pretreatment spermatogenesis in testicular cancer. *Fertil Steril*. 1990 Sep;54(3):493–6.
191. Hansen PV, Hansen SW. Gonadal function in men with testicular germ cell cancer: the influence of cisplatin-based chemotherapy. *Eur Urol*. 1993;23(1):153–6.
192. Huyghe E, Matsuda T, Daudin M, Chevreau C, Bachaud J-M, Plante P, et al. Fertility after testicular cancer treatments: results of a large multicenter study. *Cancer*. 2004 Feb 15;100(4):732–7.
193. van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, Gietema JA, ten Bokkel Huinink WW, Rodrigus PTR, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 20;24(3):467–75.
194. van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, Horenblas S, Louwman MWJ, Ribot JG, et al. Treatment-Specific Risks of Second Malignancies and Cardiovascular Disease in 5-Year Survivors of Testicular Cancer [Internet]. Vol. 25, *Journal of Clinical Oncology*. 2007. p. 4370–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2006.10.5296>
195. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 15;21(8):1513–23.
196. Weijl NI, Rutten MF, Zwinderman AH, Keizer HJ, Nooy MA, Rosendaal FR, et al. Thromboembolic events during chemotherapy for germ cell cancer: a cohort study and review of the literature. *J Clin Oncol*. 2000 May;18(10):2169–78.
197. Gizzi M, Oberic L, Massard C, Poterie A, Le Teuff G, Lorient Y, et al. Predicting and preventing thromboembolic events in patients receiving cisplatin-based chemotherapy for germ cell tumours. *Eur J Cancer*. 2016 Dec;69:151–7.
198. Thompson SW, Davis LE, Kornfeld M, Hilgers RD, Standefer JC. Cisplatin neuropathy. Clinical, electrophysiologic, morphologic, and toxicologic studies. *Cancer*. 1984 Oct 1;54(7):1269–75.
199. Hansen SW, Helweg-Larsen S, Trojaborg W. Long-term neurotoxicity in patients treated

- with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for metastatic germ cell cancer. *J Clin Oncol*. 1989 Oct;7(10):1457–61.
200. von Schlippe M, Fowler CJ, Harland SJ. Cisplatin neurotoxicity in the treatment of metastatic germ cell tumour: time course and prognosis. *Br J Cancer*. 2001 Sep 14;85(6):823–6.
  201. Glendenning JL, Barbachano Y, Norman AR, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA. Long-term neurologic and peripheral vascular toxicity after chemotherapy treatment of testicular cancer. *Cancer*. 2010 May 15;116(10):2322–31.
  202. Bokemeyer C, Berger CC, Hartmann JT, Kollmannsberger C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, et al. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *Br J Cancer*. 1998 Apr;77(8):1355–62.
  203. Travis LB, Fossa SD, Sessa HD, Frisina RD, Herrmann DN, Beard CJ, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity and ototoxicity: new paradigms for translational genomics. *J Natl Cancer Inst [Internet]*. 2014 Mar 12;106(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju044>
  204. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Sep 21;97(18):1354–65.
  205. Kollmannsberger C, Hartmann JT, Kanz L, Bokemeyer C. Therapy-related malignancies following treatment of germ cell cancer. *Int J Cancer*. 1999 Dec 10;83(6):860–3.
  206. Ratain MJ, Rowley JD. Therapy-related acute myeloid leukemia secondary to inhibitors of topoisomerase II: from the bedside to the target genes. *Ann Oncol*. 1992 Feb;3(2):107–11.
  207. Houck W, Abonour R, Vance G, Einhorn LH. Secondary leukemias in refractory germ cell tumor patients undergoing autologous stem-cell transplantation using high-dose etoposide. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 1;22(11):2155–8.
  208. Smith MA, Rubinstein L, Anderson JR, Arthur D, Catalano PJ, Freidlin B, et al. Secondary leukemia or myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophyllotoxins. *J Clin Oncol*. 1999 Feb;17(2):569–77.
  209. Boshoff C, Begent RH, Oliver RT, Rustin GJ, Newlands ES, Andrews R, et al. Secondary tumours following etoposide containing therapy for germ cell cancer. *Ann Oncol*. 1995 Jan;6(1):35–40.
  210. [No title] [Internet]. [cited 2018 Jan 3]. Available from: [http://www.mef.gob.pe/contenidos/inv\\_publica/docs/normas/normasv/snip/2015/Documentos\\_MINSA/12A\\_RM\\_N\\_751\\_2004\\_MINSA\\_Referencia\\_y\\_Contrareferencia\\_de\\_los\\_EESS.pdf](http://www.mef.gob.pe/contenidos/inv_publica/docs/normas/normasv/snip/2015/Documentos_MINSA/12A_RM_N_751_2004_MINSA_Referencia_y_Contrareferencia_de_los_EESS.pdf)