



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: Guía de Práctica Clínica Manejo Multidisciplinario de Tumor de células germinales primario testicular 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

COMITÉ DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA - AUNA		
NOMBRE COMPLETO	DISCIPLINA/ ESPECIALIDAD	FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ
Dr. Jesús Canales V	Anestesiología	Director Médico de la Clínica Delgado
Dra. Viviana Pérez V.	Auditoria 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. Victor Rojas G.	Cirugía Oncológica	Miembro del Comité.
Dr. Nestor Juarez H.	Cirugía Oncológica	Miembro del Comité.
Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Radioncología	Miembro del Comité.

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DE TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES TESTICULAR		
NOMBRE COMPLETO	DISCIPLINA / ESPECIALIDAD	FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ
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.	Jefe de la Unidad de Guías de Práctica Clínica Oncología Médica	Revisión y aprobación de la guía
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 Gutierrez 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	Metodología 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 Ramon 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 biomédicos 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 biomédicos 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 seminoma) 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 colorectal cancer.

Organismos elaboradores (OE)	Organismos recopiladores (OR)
<p>National Institute for Clinical Excellence (NICE), https://www.nice.org.uk/</p> <p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN), www.nccn.org</p> <p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network http://www.sign.ac.uk/assets</p> <p>Cancer Care Ontario. Program in evidence based care https://www.cancercare.on.ca/</p> <p>ESMO Clinical Practice Guideline http://www.esmo.org/Guidelines</p> <p>The Society of Surgical Oncology http://www.surgonc.org/resources/clinical-guidelines</p> <p>American Society of Clinical Oncology (ASCO) https://www.asco.org/</p> <p>European Society of Surgical Oncology www.esso-surgeonline.org</p> <p>London Cancer Alliance (LCA) http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/information-for-healthcare-professionals/forms-and-guidelines/lca-forms,-protocols-and-guidance/lca-haemato-oncology-clinical-guidelines/</p> <p>Alberta Health Services https://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx</p> <p>American College of Physicians https://www.acponline.org/clinicalinformation/guidelines</p> <p>Agency for Healthcare Research and Quality https://www.ahrq.gov/professionals/clinician_sproviders/guidelines-recommendations/index.html</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Agency for Healthcare Research and Quality/National Guidelines Clearinghouse https://www.ahrq.gov/gam/index.html https://www.guideline.gov/ - Base internacional de guías GRADE (OMS/OPS) http://sites.bvsalud.org/biggest/biblio/resource/?id=biblioref.referencesource.968338 - Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud http://portal.guiasalud.es/web/guest/home;jsessionid=48dc89012f8d952bb2f319c8746a - CMA Infobase: Clinical Practice Guidelines https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practiceguidelines.aspx - Canadian Medical Association https://www.cma.ca/our-purpose - Catálogo de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica - Fisterra http://www.fisterra.com/guias-clinicas/ - Guidelines International Network (GIN) http://www.g-i-n.net/ - The Cochrane Collaboration www.cochrane.org

<p>Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), http://cenetec-difusion.com/gpc-sns/ http://www.cenetec.salud.gob.mx/ Consejo Nacional Australiano de Salud e Investigación Médica: Guías para la Práctica Clínica https://www.clinicalguidelines.gov.au/ Haute Autorité de Santé (HAS) http://www.hassante.fr/portail/jcms/fc_1249605/fr/outils-guidesmethodes Health Services/Technology Assessment Texts (HSTAT) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK16710/ Ministerio de Salud de Colombia http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/buscador_gpc.aspx Organización Acceso New Zealand Guidelines Group https://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26 Organización Panamericana de la Salud http://www.paho.org/ Scottish Intercollegiate Guidelines Network http://www.sign.ac.uk/ WHOLIS - Sistema de Información de la Biblioteca de la OMS http://liscuba.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=1652w WHO http://www.who.int/publications/guidelines/en/ IETSI – EsSalud http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.htm</p>	
---	--

- **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

Nº	Guía de práctica clínica	Calidad Global (%)	Recomendaría para su uso?
1.	Guidelines on Testicular Cancer. EAU 2018.	78	Si, con modificaciones
2.	Testicular Cancer. Version 1.2019 NCCN .(October 22,2018)	75	Si, con modificaciones
3.	Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. ESMO . 2018	67	Si, con modificaciones
4	Testicular germ cell tumours. Date: Alberta Health Service - Canadá . Effective March 2016	67	Si, con modificaciones
5.	Guía de Práctica Clínica Cáncer de Testículos en Personas de 15 años y más. AUGE - Chile 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.

- 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**).

- 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.

	Consideraciones
--	-----------------

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 permite 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 escala del 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 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	

- 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 (NA)

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. Se recomienda hacerlo.
Débil a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se sugiere hacerlo.
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. Se recomienda no hacerlo.
Débil en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. Se sugiere 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 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 la salud vinculados con la atención de pacientes con cáncer de colon, 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.

1. ¿Está de acuerdo con el uso de GPC para mejorar su atención?
 - a. Si
 - b. No
 - c. No sé
2. ¿Cuales de las siguientes alternativas es la más importante para mejorar su atención?
 - a. Sustento científico para el tratamiento.
 - b. Que tenga las mejores opciones de tratamiento
 - c. Los efectos adversos de los tratamientos
 - d. Que participen todos los especialistas involucrados en el manejo.
3. ¿Qué otros temas cree Ud. que debemos considerar en la GPC?

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 será evaluada por 1 revisor externo con conocimiento amplio en el tema. El instrumento para la revisión externa del experto se basa en un formulario abierto de preguntas ([Anexo N°10](#)).

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
A. Tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro orquiectomizado		
i. Tratamiento primario del Tumor de células germinales testicular tipo semino 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
2.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC IA - IB con factores de riesgo, se sugiere radioterapia como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, AHS)	Débil a favor
3.	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
4.	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
5.	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, AUGE)	Fuerte a favor
6.	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
7.	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
8.	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. (Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO) (Nivel de evidencia II, ESMO)	Débil a favor
ii. Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro orquiectomizado posterior a quimioterapia		

9.	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, se recomienda vigilancia activa. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
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/o PET - CT negativo, se sugiere vigilancia activa como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
11.	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
12.	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
13.	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
B. Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado		
i. Tratamiento primario del Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado		
14.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC I con o sin factores de riesgo, se recomienda vigilancia activa como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
15.	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
16.	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
17.	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
18.	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
19.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IS - IAS1 - IBS1 - 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

20.	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
21.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIIB de riesgo intermedio, se sugiere VIP por 4 cursos como una opción de manejo. (Categoría 1, NCCN) (Nivel de evidencia II, ESMO)	Débil a favor
22.	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
23.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIIC de alto riesgo, se sugiere VIP por 4 cursos como una opción de manejo. (Categoría 1, NCCN) (Recomendación, AHS)	Débil a favor
ii. Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo no semino orquiectomizado posterior a quimioterapia		
24.	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
25.	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 sugiere disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa bilateral como una opción de manejo. (Categoría 2B, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO)	Débil a favor
26.	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
27.	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 sugiere disección ganglionar retroperitoneal como una opción de manejo. (Categoría 2B, NCCN)	Débil a favor
28.	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 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
29.	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
30.	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	Fuerte a favor

	vigilancia activa. (Categoría 2A, NCCN)	
31.	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
iii. Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo no semino orquiectomizado posterior a disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa		
32.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC I - IIB sometidos a disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa y pN0-2, se recomienda vigilancia activa. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
33.	En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC I - IIB sometidos a disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa y pN1-2, se recomienda BEP o EP por 2 cursos. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
34.	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
C. Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario		
i. Segunda 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 segunda línea con VeIP como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA) (Recomendación, AHS)	Fuerte a favor
36.	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
37.	En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, se sugiere segunda línea con GIP como una opción de manejo. (Recomendación, EUA)	Débil a favor
38.	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
ii. Tercera línea de tratamiento en Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario		
39.	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

40.	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
41.	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
42.	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
43.	En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, se sugiere tercera línea con altas dosis de quimioterapia seguido de infusión de células madre como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, EUA) (Recomendación, AHS)	Débil a favor
44.	En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, se recomienda tercera línea con Pembrolizumab en tumores con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
45.	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
D. Manejo del tumor de células germinales testicular con metástasis cerebral y/u ósea		
46.	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
47.	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
48.	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
49.	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
E. Manejo del tumor de células germinales testicular en situaciones especiales		
50.	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

51.	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
52.	En pacientes con tumor de células germinales testicular con insuficiencia renal crónica y FG: 50 - 90 mL/min/1.73m ² , 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
53.	En pacientes con tumor de células germinales testicular con insuficiencia renal crónica y FG: 30 - 50 mL/min/1.73m ² , se sugiere quimioterapia basada en sales de platino con hemodiálisis. (Nivel de evidencia V, ESMO)	Débil a favor

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
LRTP	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
SLP	Sobrevida libre de progresión

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

ÍNDICE

I. FINALIDAD	1
II. OBJETIVOS	1
III. POBLACIÓN DIANA	1
IV. USUARIOS DIANA Y ÁMBITO DE APLICACIÓN	1
V. PROCESO A ESTANDARIZAR	1
5.1 Nombre y código CIE 10	1
VI. CONSIDERACIONES GENERALES	1
6.1 Definición	1
6.2 Etiología	2
6.3 Fisiopatología	2
6.4 Aspectos epidemiológicos	3
6.5 Factores de riesgo	3
VII. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	4
7.1 Cuadro clínico	4
7.1.1 Signos y síntomas	4
7.1.2 Interacción cronológica	5
7.2 Diagnóstico	5
7.2.1 Criterios diagnósticos	5
7.2.2 Diagnóstico diferencial	5
7.3 Exámenes auxiliares	5
7.3.1 Procedimientos especiales	5
7.3.2 Patología clínica	6
7.3.3 Imágenes	7
7.3.4 Anatomía patológica	8
7.4 Clasificación del Tumor de células germinales testicular	9
7.4.1 Clasificación histológica del Tumor de células germinales testicular	9
7.5 Estadificación del Tumor de células germinales testicular	10
7.5.1 Estadificación de Cáncer testicular según la 8ª edición - AJCC	10
7.6. Estratificación del Tumor de células germinales testicular	14
7.6.1 Estratificación basada en el Pronóstico del Tumor de células germinales testicular metastásico	14
7.6.2 Índice Pronóstico Internacional en Tumor de células germinales testicular: IGCCCG-2	15
7.7 Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutive	16
7.7.1 Manejo multidisciplinario del Tumor de células germinales testicular	16
A. Principios quirúrgicos	16
B. Principios de radioterapia	19
C. Principios de tratamiento sistémico	19
D. Cuidados paliativos	23
7.7.2 Tratamiento del Tumor de células germinales testicular	24
A. Tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro orquiectomizado	24
i. Tratamiento primario del Tumor de células germinales testicular tipo semino puro orquiectomizado	24
ii. Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro orquiectomizado posterior a quimioterapia	28
B. Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado	31
i. Tratamiento primario del Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado	31
ii. Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo no semino orquiectomizado posterior a quimioterapia	35
iii. Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo no semino orquiectomizado posterior a disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa	39
C. Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario	40
i. Segunda línea de tratamiento en Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario	40
ii. Tercera línea de tratamiento en Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario	42
D. Manejo del tumor de células germinales testicular con metástasis cerebral y/u ósea	46
E. Manejo del tumor de células germinales testicular en situaciones especiales	48
7.7.3 Esquemas de tratamiento sistémico en Tumor de células germinales testicular	50
7.7.4 Eventos adversos o colaterales del tratamiento	53
7.7.5 Signos de alarma	55

7.7.6	Criterios de seguimiento en TCGT	55
7.7.7	Pronóstico	58
7.8	Complicaciones	58
7.9	Criterios de referencia y contrareferencia	62
7.10	Algoritmos de Manejo del Tumor de células germinales testicular	64
	Algoritmo N°1: Tratamiento primario del Tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro orquiectomizado	64
	Algoritmo N° 2: Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro orquiectomizado posterior a quimioterapia	65
	Algoritmo N° 3: Tratamiento primario del Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado	66
	Algoritmo N° 4: Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado posterior a quimioterapia	67
	Algoritmo N° 5: Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado posterior a disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa	68
	Algoritmo N° 6: Segunda línea de tratamiento en Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario	69
	Algoritmo N° 7: Tercera línea de tratamiento en Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario	70
	Algoritmo N° 8: Manejo del tumor de células germinales testicular con metástasis cerebral y/u ósea	71
	Algoritmo N° 9: Manejo del tumor de células germinales testicular en situaciones especiales	72
VIII.	ANEXOS	73
	Anexo N°1: Proceso de elaboración de la GPC Oncosalud - AUNA	73
	Anexo N°2: Guías identificadas en base de datos biomédicos y repositorios de guías de práctica clínica.	74
	Anexo N°3: Criterios de preselección de las Guías de práctica clínica.	83
	Anexo N°4: Flujograma de selección de Guías de práctica clínica	84
	Anexo N°5: Recomendaciones observadas luego de aplicar el ADAPTE.	85
	Anexo N°6: Encuesta dirigida a los grupos de interés	89
	Anexo N°7: Indicadores para evaluar la implementación de la guía o adherencia a las recomendaciones	90
	Anexo N°8: Panel de actualización de la GPC	91
	Anexo N°9: Resultados de la encuesta a pacientes sobre GPC	92
	Anexo N°10: Formulario para la revisión externa dirigido al experto	93
IX.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95

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*	TCGT relacionada a neoplasia de células germinales in situ	Más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes Tumores malignos, asociados isocromosoma 12p Se subdividen en seminomas y no seminomas
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		

Patogénesis de los tumores de células germinales tipo II

Por lo general, las células germinales pierden su naturaleza totipotencial debido a la desmetilación del ADN, seguida de una nueva metilación y la meiosis (15). Sin embargo, los factores de riesgo reportados para TCGT sugieren una alteración en la formación natural del nicho espermatogonial generando muerte de las células germinales, infertilidad o un retraso en la maduración de gonocitos a espermatogonias, típico de las NCGIS (15,16).

Los TCGT tipo II comprenden elementos histológicos embrionarios como extraembrionarios, aquellos con un linaje de células germinales embrionarias como los característicos del seminoma y aquellos con elementos no seminomatosos con un componente somático característico del teratoma o los linajes extraembrionarios característicos de los tumores del saco vitelino y coriocarcinoma. En otras palabras, los TGCT tipo II son totipotenciales y esto está relacionado a su célula de origen común (17).

Además, los seminomas expresan el ARNm y/o la proteína SOX17, mientras que las células de los tumores no seminomatosos y en especial el carcinoma embrionario expresa el ARNm y/o proteína SOX2. La transición de células madre embrionarias a células germinales primordiales es conducida por el cambio de SOX2 a SOX17, esta alteración explica la estrecha conexión entre el desarrollo normal y la patogénesis del TCGT. Aún no es posible predecir si una NCGIS progresará a un TCGT seminomatoso o no seminomatoso, sin

embargo la presencia heterogénea de SOX17 y SOX2 es un factor determinante para la formación de seminoma o no seminoma (18).

6.4 Aspectos epidemiológicos

En general, el cáncer testicular corresponde a 1% de las neoplasias en los hombres y un 5% de neoplasias urológicas (19,20).

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 (21).

Se ha visto una mayor incidencia de TCGT en países desarrollados que en países en vías de desarrollo. Además la incidencia ha aumentado en los países desarrollados en especial en países escandinavos como Noruega, el cual, tiene la mayor incidencia de TCG con 11.8 por 100.000 habitantes (22).

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 (21).

El Registro del cáncer de Lima Metropolitana, diagnóstico 507 casos de TCG primario testicular, con una tasa estandarizada de 3.28 por 100.000 habitantes entre los años 2010-2012 (23).

6.5 Factores de Riesgo

- Raza

El TCGT es menos común en la raza afro-americana, estimando su incidencia a un cuarto de la incidencia de la raza caucásica (24). Aunque se ha observado una elevación de la incidencia en pacientes afro-americanos, hispanos, hawaianos y filipinos (25).

- Criptorquidia

Los hombres que padezcan de criptorquidia tienen un riesgo elevado de TCGT, riesgo relativo 3.18. Hay mayor riesgo si la criptorquidia es a nivel abdominal y muy poco riesgo si es que es inguinal (26,27). Se recomienda la orquidopexia, pero no ha demostrado disminuir el riesgo de desarrollar TCGT a lo largo de la vida (28).

- Hipospadia

En las personas que padecen de hipospadia se ha observado un riesgo elevado de desarrollar TCGT con un riesgo relativo de 2.41(11),(12),(29).

- Tumor de células germinales in situ (TCGIS)

Los tumores de células germinales son precedidas siempre por lesiones pre malignas, las cuales son los tumores de células germinales in situ (30). Se ha observado que se presenta en aproximadamente un 5% de las personas con factores de riesgo como: criptorquidia, cáncer testicular contralateral, y en insensibilidad androgénica (31),(32). Si los TCGIS no se tratan, estos progresan a enfermedad invasiva en un 50% en 5 años.(33)

- Cáncer Testicular contralateral

El tener el antecedente de haber padecido de TCGT, incrementa el riesgo de desarrollar TCGT en el testículo contralateral con riesgo relativo de 1.74 (34). En Estados Unidos se realizó un gran estudio con 29.500 casos de cáncer testicular a cargo de Instituto Nacional del Cancer, encontrándose un riesgo acumulativo de cáncer testicular contralateral de 1.9% a 15 años (35,36).

- Historia Familiar

Aproximadamente del 1-3% de los paciente tienen historia familiar de TCGT (37), si es que el pariente fuera el padre o hermano el riesgo se incrementa entre 6 y 10 veces más (38). Los factores genéticos aún no se han identificado para el cáncer testicular familiar (39), aunque se ha observado que las alteraciones a nivel del cromosoma X (40) y en el cromosoma 12p, en especial de este último, forma parte de la patogenia del TGCT(41).

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 (41).

La ginecomastia bilateral ocurre aproximadamente en el 5% de los pacientes con tumor de células germinales testicular, es una manifestación sistémica endocrinológica usualmente asociada a hiperproducción de hormona gonadotrofina coriónica (hCG) por las células trofoblásticas y a hipertiroidismo (42).

Los síntomas también varían de acuerdo al lugar de metástasis ([Tabla N°10](#)).

Tabla N° 10: 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 vena cava o iliaca	Aumento de volumen de una o ambas extremidades.

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

7.1.2 Interacción cronológica

Las células germinales embrionarias normalmente pierden su característica de totipotencialidad debido a la demetilación del ADN seguida de una remetilación y meiosis (15). Posteriormente transformándose en gonocitos luego espermatocitos los cuales al llegar a edad madura se transforman en espermatozoides.

Sin embargo alguna alteración en la formación natural de espermatogonias, resulta en apoptosis y subfertilidad o infertilidad, o en retraso de la maduración de los gonocitos a espermatogonias causando TCGIS (16). Estas células gradualmente adquieren cambios genómicos secundarios y se transforman a células germinales malignas, durante la adaptación testicular postpubertad (43).

La diseminación metastásica del TCGT siguen distintos patrones dependiendo del testículo afectado, el testículo derecho tiene drenaje linfático a los ganglios intercavo-aórticos, mientras que el testículo izquierdo tiene drenaje linfático hacia los ganglios paraaórticos. Si el tumor invade el epidídimo puede tener una diseminación linfática hacia la cadena iliaca y escrotal. Las metástasis a distancia principalmente son a nivel pulmonar, seguido a nivel hepático, cerebro y huesos (44).

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 sífilítica (45)

7.3 Exámenes auxiliares

7.3.1 Procedimientos especiales

- Biopsia de tumor testicular

Todo paciente con sospecha de masa testicular maligna debe someterse a orquiectomía. Si el diagnóstico no es claro, se realizará una biopsia por aguja fina testicular, enucleación del tumor intraparenquimatoso o se realiza un examen histológico del tejido en fresco. La evidencia sugiere que la biopsia realizada en dos sitios aumenta la sensibilidad en 18% comparada a la de sitio único (46).

La detección histológica de NCGIS se puede realizar usando la tinción convencional de hematoxilina y eosina, en algunos casos será necesario un estudio de inmunohistoquímica. La NCGIS se ha encontrado en el testículo contralateral en un 4.4 - 8.1% de pacientes con

TCGT y la tasa de falsos negativos han sido reportados en el 0.5 - 2% de los casos, es por ello que la biopsia testicular contralateral se sugiere en pacientes menores de 40 años con testículo atrófico o microlitiasis (36), sin embargo aún es controversial en el manejo de los TCGT.

- **Crioconservación o criopreservación del espermatozoides**

Los tumores testiculares se asocian a disgenesia gonadal, el 50% de ellos tienen algún grado de deterioro de la espermatogénesis y la calidad del semen puede deteriorarse aún más después de la extirpación del testículo afectado (47).

El espermatozoides de los hombres con cáncer testicular no parece ser más sensible a los efectos de la crioconservación y descongelación que los donantes normales. Los pacientes con seminoma pueden tener una mejor calidad de espermatozoides tanto antes como después de la crioconservación que aquellos con tumores de células germinales no seminomatosos (48)

La crioconservación o criopreservación del espermatozoides debe estar disponible para todos los pacientes diagnosticados con cáncer testicular antes de iniciar el tratamiento de intención curativa. Las nuevas técnicas de reproducción asistida y las mejoras en las técnicas de crioconservación pueden permitir un embarazo futuro exitoso en un 30 a 60% de los pacientes que se someten a un tratamiento quirúrgico o sistémico del TCGT (48,49) .

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(50).

- Deshidrogenasa Láctica (DHL)
- Hormona Gonadotrofina corionica subunidad beta (β -hCG)
- Alfafetoproteína (AFP)

Se debe solicitar estos marcadores antes del tratamiento quirúrgico así como entre 5-6 días después del tratamiento quirúrgico.

La DHL, es el marcador tumoral más inespecífico de los tres, pero su concentración tiene relación con el volumen tumoral. Se encuentra elevado en el 80% de los pacientes con TCGT avanzado (51). Las decisiones terapéuticas no se deben realizar solamente con la elevación de la DHL.

La β -hCG, es el marcador tumoral más comúnmente elevado en los pacientes con TCGT, se puede encontrar elevado en los TCGT seminoma puro y no seminoma. Las elevaciones por encima de 1000 IU/L, se podría relacionar con TCGT de tipo no seminoma. En los pacientes post-operados con valores mayor a 5000 UI/L debería considerarse la posibilidad de metástasis cerebral y estaría indicado la solicitud de una resonancia magnética cerebral (52,53).

La elevación de la AFP se encuentra solamente en los TCGT de tipo no seminoma, principalmente en saco vitelino o carcinoma embrional; si es que se encuentra elevado en TCGT de tipo seminoma puro, se interpreta generalmente que el tipo es mixto y que el TCGT de tipo no seminoma es indetectable (54,55).

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 (50).

7.3.3 Imágenes

- Ecografía o ultrasonido testicular

La ecografía o ultrasonido bilateral testicular puede distinguir desde lesiones de 1 mm de diámetro, sin embargo es poco probable que una masa quística llena de líquido represente una tumoración maligna, en contraste, los tumores germinales de tipo seminomas aparecen como lesiones hipoecogénicas bien definidas sin áreas quísticas mientras que los tumores germinales no seminomatosos son típicamente heterogéneas con calcificaciones, áreas quísticas y márgenes no definidos (56). Sin embargo, esta diferencia ecográfica no siempre es certera, pues la interpretación del radiólogo puede ser correcta en solo el 70% de los casos. Incluso la resonancia magnética (RNM) no mejora la especificidad (57). Además el uso generalizado de la ecografía escrotal en la evaluación de la infertilidad masculina a veces conduce al diagnóstico de una masa testicular incidental no palpable (57,58)

La ecografía testicular identifica pacientes con microlitiasis, definidas como 5 o más focos ecogénicos de 1 a 3 mm de diámetro en corte transversal. A pesar que estudios de cohortes han encontrado una asociación entre microlitiasis y cáncer testicular en poblaciones adultas y pediátricas, no se ha demostrado un vínculo causal ni una mayor incidencia de cáncer testicular cuando se realizó una vigilancia ecográfica de pacientes con microlitiasis (59).

- Tomografía computarizada de tórax

Es el examen radiológico más sensible para identificar lesiones metastásicas a este nivel y debe hacerse en todos los pacientes con tumores testiculares pues hasta un 10% pueden presentar nódulos subpleurales pequeños no identificables por otros métodos (60).

- Tomografía computarizada de abdomen y pelvis

La tomografía de abdomen y pelvis se utiliza en la búsqueda de adenopatías retroperitoneales, la sensibilidad y el valor predictivo negativo aumentan se utilizan cortes de 3 mm (60).

Las metástasis ganglionares aparecen primero a nivel retroperitoneal y a pesar que la tomografía computarizada es el examen radiológico de elección para evaluar el retroperitoneo considerando un corte de 10 mm (medida basada en el eje corto en el plano transversal) para definir una adenopatía patológica, se han descrito tasas de falsos negativos en aproximadamente el 44% de los casos. Las micrometástasis son responsables de la mayoría de estos falsos negativos y esto se demuestra al encontrar una tasa de recaída retroperitoneal del 20 - 25% en pacientes con TCGT EC I que fueron sometidos a disección ganglionar retroperitoneal (DGRTP) (61).

- Resonancia Magnética

La resonancia magnética de abdomen y pelvis adiciona una información muy pequeña además de la obtenida por tomografías y el ultrasonido testicular y es utilizada cuando la tomografía computarizada está contraindicada. La resonancia magnética cerebral debe ser solicitada si hay sospecha de metástasis.

- Tomografía por emisión de positrones (PET-CT)

La tomografía por emisión de positrones tiene una utilidad limitada en la estadificación inicial de pacientes con tumores de células germinales testiculares (TCG) debido a la

frecuente aparición falsos negativos. Sin embargo el uso del PET - CT incrementa el valor predictivo positivo de la prueba (62).

Hasta el 80% de los pacientes con voluminosos tumores germinales de tipo seminoma presentan masas residuales post quimioterapia. Muchas de estas masas no contienen tumores viables, y aproximadamente la mitad de ellas desaparecerán durante el seguimiento. Además, cuando la masa residual es ≥ 3 cm en la tomografía computarizada existe una mayor incidencia de seminoma viable o progresión de la enfermedad local (63). Las imágenes con PET - CT parecen ser un mejor indicador de la presencia de tejido tumoral residual viable. La sensibilidad general del PET-CT es superior a la de la TC cuando el tamaño tumoral es ≥ 3 cm (80 vs 70%), al igual que la especificidad (100 vs. 74%) (64).

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 1cm² 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° 11):**

Tabla N° 11: 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°12). Se reconoció como termino la neoplasia de células germinales in situ (TCGIS) (65), se reconoció que existen 2 grupos fundamentales, los que derivan de TCGIS y los que no derivan del TCGIS (66,67). 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 (68,69).

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 prepubertal (70,71).

Se expandió la clasificación de los tumores trofoblásticos, en la categoría de no coriocarcinoma (72,73).

Tabla N°12: 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"> - Neoplasia de células germinales in situ - Neoplasia de células germinales intratubular, formas específicas Tumores de un solo tipo histológico (formas puras)

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

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°13, N°14, N°15, N°16, N°17, N°18 y N°19).

- Definición del Tumor Primario (T)

Tabla N°13: 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°14: 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°15: 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°16: 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°17: 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°18: 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: $< 1.5 \times N$ hCG: < 5.000 mUI/ml AFP: < 1.000 ng/mL
S2	LDH: $1.5 - 10 \times N$ hCG: $5.000 - 50.000$ mUI/ml AFP: $1.000 - 10.000$ ng/mL
S3	LDH $> 10 \times N$ 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°19: Grupos de estadiaje según la AJCC 8ª edición, 2018

Estadio	T	N	M	S
Estadio 0	pTis	N0	M0	S0
Estadio I	pT1-4	N0	M0	SX
Estadio IA	pT1	N0	M0	S0
Estadio IB	pT2	N0	M0	S0
	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
Estadio IS	Cualquier pT/TX	N0	M0	S1-3
Estadio II	Cualquier pT/TX	N1-3	M0	SX
Estadio IIA	Cualquier pT/TX	N1	M0	S0
	Cualquier pT/TX	N1	M0	S1
Estadio IIB	Cualquier pT/TX	N2	M0	S0
	Cualquier pT/TX	N2	M0	S1
Estadio IIC	Cualquier pT/TX	N3	M0	S0
	Cualquier pT/TX	N3	M0	S1
Estadio III	Cualquier pT/TX	Cualquier N	M1	SX
Estadio IIIA	Cualquier pT/TX	Cualquier N	M1a	S0
	Cualquier pT/TX	Cualquier N	M1a	S1
Estadio IIIB	Cualquier pT/TX	N1-3	M0	S2
	Cualquier pT/TX	Cualquier N	M1a	S2
Estadio IIIC	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 hiliar 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° 20) (74).

Tabla N°20: Grupos pronósticos según la IGCCCG

Grupo de Buen Pronóstico	
No Seminoma	<ul style="list-style-type: none"> - Primario Testicular o Retroperitoneal - Metástasis Pulmonar - LDH < 1.5 x N - hCG < 5.000 mUI/ml - AFP < 1.000 ng/mL
Seminoma	<ul style="list-style-type: none"> - Primario de cualquier localización - Metástasis Pulmonar - LDH cualquier valor - hCG cualquier valor - AFP en valor normal.
Grupo de Pronóstico Intermedio	
No Seminoma	<ul style="list-style-type: none"> - Primario Testicular o Retroperitoneal - Metástasis Pulmonar - LDH: 1.5 - 10 x N - hCG: 5.000 - 50.000 mUI/ml - AFP: 1.000 - 10.000 ng/mL
Seminoma	<ul style="list-style-type: none"> - Primario de cualquier localización - Metástasis visceral, no pulmonar - LDH cualquier valor - hCG cualquier valor - AFP en valor normal.
Grupo de Pronóstico Pobre	
No Seminoma	<ul style="list-style-type: none"> - Primario Mediastinal - Metástasis visceral, no pulmonar - LDH > 10 x N - hCG > 50.000 mUI/ml - AFP > 10.000 ng/mL
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°21](#), [N°22](#) y [N°23](#) 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 (75,76).

Tabla N°21: Índice Pronóstico Internacional en Tumor de células germinales: IGCCCG-2

Puntaje	-1	0	1	2	3
Variable					
Histología	Seminoma	No Seminoma			
Sitio Primario		Gonadal	RTP		Mediastinal
Respuesta		RC/RPm(-)	RPm(+)	PE	
Intervalo Libre de Progresión (ILP)		>3 meses	≤3 meses		
AFP a la recurrencia		Normal	<1.000	1.000	
hCG a la recurrencia		<1.000	1.000		
Metástasis hepática, ósea o cerebral		No	Si		
*P. Albers (Chair), W. Albrecht, F. Algaba, et al, EAU Guidelines on Testicular Cancer 2018.					

Tabla N°22: 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°23: Tasas de sobrevida estimadas de los pacientes según IGCCG-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 sobrevida 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 (77).

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 (78).

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.

El manejo quirúrgico no convencional puede disminuir el control local del cáncer testicular los cuales pueden ser, una inapropiada incisión (cirugía trans escrotal o biopsia trans escrotal), o una orquiectomía parcial o incompleta.

- En el estudio-47 del Intergroup de Cáncer Testicular, de los 462 pacientes evaluados, a 47 pacientes (10.2%) se le realizó una orquiectomía no clásica como

manejo quirúrgico inicial. Se estudió este grupo por separado para determinar el pronóstico de una aspiración por aguja fina, biopsia abierta, o manejo escrotal y contaminación tumoral. No se encontró diferencia en recurrencia local, ni a distancia (79).

- Se realizó un metanálisis para valorar el efecto del mal manejo escrotal con el pronóstico de los pacientes. De 1.822 casos, el manejo escrotal ocurrió en 206. Las tasas de recurrencia local, recurrencia a distancia y de sobrevida se analizaron por separado para todos los pacientes. Aunque se encontró diferencias estadísticas significativas en la tasa de recurrencia local, no se encontró diferencias estadísticas significativas en tasa de recurrencia a distancia ni tasa de sobrevida. Por lo que se concluye que el mal manejo escrotal no tiene un impacto que empobrece el pronóstico general de los pacientes (80).

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 (81–83).

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 (84,85).

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 (82,86).

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) (87,88).

Las indicaciones de dissección ganglionar retroperitoneal son:

- **TCGT de tipo no seminoma en Estadio I**, con al menos un factor de riesgo (invasión linfoscavular, componente de carcinoma embrional >50%) (89–92); aunque un curso corto de quimioterapia es el manejo a elección y la vigilancia activa también son alternativas razonables (93).
 - En el estudio Fase 3 de Albers et al, se randomizó a los pacientes con TCG de tipo no seminomatoso estadio I, a dissección ganglionar retroperitoneal (n=191) o a un curso de adyuvante de BEP (n=191). Después de un seguimiento de 4.7 años, 2 pacientes recurrieron en el brazo de BEP y 13 pacientes en el brazo de la dissección ganglionar. Esto demostró que un curso de BEP tiene tasas de recurrencia significativamente menores comparado con cirugía (94).

- **TCGT de tipo no seminoma Estadio IIA/B**, en los cuales los marcadores tumorales se encuentran dentro de valores normales. El tratamiento con quimioterapia y la disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa son opciones comparables en términos de sobrevida, pero con diferentes perfiles de reacciones adversas y toxicidades. La tasa de curación en ambos procedimientos es de aproximadamente el 98% (95,96).
- **En los pacientes con TCGT de tipo no seminoma que sean Teratoma puro** y que tengan factores de riesgo de compromiso retroperitoneal, ya que la posibilidad de encontrar compromiso ganglionar retroperitoneal es de 17-20% (97).

La disección radical retroperitoneal con preservación nerviosa permite seleccionar a los pacientes que se benefician de tratamiento con quimioterapia; el seguimiento en los pacientes en los cuales se realizó la disección solo se realizaría con radiografía de tórax, ya que la recurrencia retroperitoneal es <1% (98). En contraste con los pacientes que no se realizaron la disección el seguimiento requiere protocolos de vigilancia más estrictos, ya que el riesgo de recurrencia es de 25-30%. Se ha observado que la fertilidad es probablemente mayor en los pacientes que se realizaron la disección ganglionar (99).

Resección del tumor residual

- **En los pacientes TCG de tipo no seminomatoso EC IIA/B con Respuesta Parcial (RP):** Los pacientes deben controlarse con tomografía abdomino-pélvica con contraste al final del tratamiento de quimioterapia. Si la masa residual es >1 cm se recomienda la disección ganglionar retroperitoneal bilateral con preservación nerviosa. Este procedimiento incluye la resección del tejido ganglionar entre los 2 uréteres, abarcando desde la pared diafragmática hasta la bifurcación de las arterias ilíacas comunes (100).
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, se recomienda disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa bilateral como una opción de manejo (101).
- **En los pacientes TCG de tipo no seminomatoso EC IIIA/B/C con RP:** Al término del tratamiento de quimioterapia, solo el 6-10% de las masas residuales son células neoplásicas activas, el 50% contienen teratoma maduro, y un 40% contiene tejido fibro-necrótico. La resección de la tumoración se recomienda si es que esta es > 1 cm, con marcadores tumorales normales o elevados. Si es que los resultados de patología son teratomas o tejido necrótico, los pacientes pasarían a vigilancia activa; si es que el resultado de patología es positivo para tumor de saco vitelino, carcinoma embrionario, coriocarcinoma o de seminoma se recomendaría 2 cursos adicionales de quimioterapia (102–104).

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.

Tratamiento de TCGIS

Una vez que se realiza el diagnóstico de TCGIS, el tratamiento estándar en los pacientes con testículo único, es la RT local a dosis totales entre 16-20 Gy. La RT produce infertilidad y un riesgo incrementado de insuficiencia de las células de Leydig, por lo que si los pacientes desean tener hijos, la RT se puede aplazar y pasar a una vigilancia cercana con ecografía testicular (105–107).

Tratamiento de TCGT Estadio I

- Seminoma puro

Las células del seminoma son muy radiosensibles, por lo que fue el tratamiento estándar durante varias décadas (108). La tasa de recurrencia post-RT modernas es <5%, por lo tanto es equivalente al tratamiento con Carboplatino adyuvante (109). La irradiación es a nivel de la región paraaórtica (Borde superior de T11/T12 y borde inferior L4/5), con una dosis de 20 Gy a 10 fracciones, siendo la dosis estándar (110–112).

Los pacientes que fueron sometidos a RT tienen un riesgo incrementado de segundas neoplasias a nivel de los campos irradiados y se puede presentar hasta 15 años posteriores al tratamiento. También presentar un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares (113–115).

El tratamiento de RT se recomienda en casos especiales cuando está contraindicado el uso de Carboplatino por alguna otra condición médica del paciente.

Tratamiento de TCGT Estadio II

- Seminoma puro

La radioterapia es el tratamiento estándar, actualmente los campos de irradiación incluyen la región paraaórtica y los ganglios iliacos ipsilaterales con una dosis de 30 Gy en 15 fracciones para el estadio IIA y 36 Gy en 18 fracciones para estadio IIB. Hay una tasa de recurrencia entre 9-24%.

La RT aumenta el riesgo de desarrollar una segunda neoplasia a largo plazo y el riesgo de alguna enfermedad cardiovascular a nivel de los campos irradiados, siendo las complicaciones más severas que se podrían presentar.

Una reciente revisión sistemática concluye que el tratamiento de RT y de quimioterapia a base de platino son igualmente efectivos en los estadios IIA/B, pero con una tendencia a favor del tratamiento de quimioterapia en los estadios IIB, por menor eventos adversos y menor tasa de recurrencia.

C. Principios de tratamiento sistémico

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

Tratamiento en TCG estadio I

- Seminoma puro

Entre un 15-20% de los pacientes con seminoma Estadio I desarrollaran recurrencia, la mayoría de estas serán a nivel del retroperitoneo (116,117). 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 (118,119). En los pacientes que presenten uno o dos factores de riesgo, la quimioterapia sigue siendo una opción, la quimioterapia adyuvante reduce en 60% el riesgo de recurrencia en estos paciente (120).

En el estudio del consejo de investigación médica (MCR) y de la organización europea de investigación y tratamiento del cáncer (EORTC), se randomizó 1477 pacientes con TCGT de tipo seminoma EC I, a recibir radioterapia (RT) (n=885) o 1 ciclo de Carboplatino (n=560) a una dosis de 7 AUC. A los 3 años de seguimiento, la supervivencia libre de recurrencia fueron similares para ambos grupos de tratamiento (95.9% para el brazo de RT y 94.8% para el brazo de Carboplatino), con lo que se estableció la no inferioridad del carboplatino. Adicionalmente los pacientes que recibieron tuvieron menos efectos adversos y retornaron más rápido a sus actividades laborales que los que recibieron RT (109).

El uso de 2 cursos de Carboplatino es efectivo en reducir el riesgo de recurrencia en pacientes con TCGT estadio I no seminoma de alto riesgo, según el 2º y 3º estudio del grupo cooperativo Español de cáncer de células germinales, con una supervivencia libre de relapso a 5 años 96.2% y supervivencia global del 100%. Un reciente estudio prospectivo reportó el tratamiento de 725 pacientes con TCGT de tipo seminoma estadios I, manejados con vigilancia activa o un curso de Carboplatino o dos cursos de Carboplatino. La supervivencia específica de la enfermedad fue de 100% en los 3 grupos, aunque la tasa de recurrencia fue significativamente alta en los paciente con 1 ciclo de Carboplatino (5%) en comparación con los pacientes que recibieron 2 ciclos de Carboplatino (1.5%) con una media de seguimiento de 30 meses (121–123). Se ha observado que 2 cursos de Carboplatino reduce la tasa de recurrencia a 1-3%.

- **No Seminoma**

Los pacientes con TCGT de tipo no seminoma en estadio I presentan un 14-48% de riesgo de recurrencia a los 2 años post orquiectomía. Esto se debe a la presencia de los factores de riesgo.

Con el uso de la opción de manejo de vigilancia activa en estos pacientes, se pudieron identificar los siguientes factores de riesgo para la recurrencia de la enfermedad: presencia de invasión linfovascular y presencia de más del 50% de carcinoma embrionario en la anatomía patológica estudiada. Según la NCCN otro factor de riesgo es la invasión del cordón espermático o del escroto, según la guía de la Asociación Europea de Urología otro factor de riesgo que se debería considerar es el $ki67 > 70\%$ y según la guía de la Sociedad Europea de Medicina Oncológica la presencia de células indiferenciadas (92,98,124–128).

La cantidad de factores de riesgo presentes aumentan la tasa de recurrencia, según una cohorte de 373 pacientes, los pacientes que no tienen factores de riesgo, los que presentan un factor de riesgo, los que presentan dos factores de riesgo y los que presentan tres factores de riesgo, presentaron una tasa de recurrencia a 2 años de 0%, 16%, 21% y 47% respectivamente (128).

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 (94).

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 (93).

Tratamiento de TCGT Estadio IIA/B

- **Seminoma puro**

El tratamiento con radioterapia ha sido el tratamiento de elección en los pacientes con TCGT de tipo seminoma EC IIA/B, con una tasa de recurrencia de enfermedad de 9-24%, pero con riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca o segundas neoplasias a largo plazo, por este motivo la quimioterapia es una opción de tratamiento (129–131).

No hay estudios randomizados comparando el tratamiento de RT vs el de quimioterapia, pero, un reciente metanálisis, que incluyó trece estudios de alta calidad, comparó la eficacia de la RT y de la quimioterapia en pacientes con TCGT de tipo seminoma estadio IIA/B. La RT y la quimioterapia parecen tener eficacias similares, pero con una tendencia a favor del tratamiento de quimioterapia en los estadios IIB, por la baja tasa de recurrencia y menores toxicidades (132).

Por estos motivos en los pacientes con TCGT de tipo seminoma EC IIA el tratamiento recomendado es la RT o la quimioterapia, mientras que en los pacientes con TCG de tipo seminoma EC IIB el tratamiento recomendado es la quimioterapia, mientras que la RT solo se indicará en casos seleccionados.

- **No Seminoma**

El tratamiento en los pacientes con TCGT de tipo no seminoma EC IIA/B, depende del valor de los marcadores tumorales. En los paciente con marcadores tumorales dentro de valores normales la tasa de curación es de aproximadamente el 98%, con cualquier tipo de tratamiento, por este motivo el tratamiento de elección debe ser el que menos toxicidades cause (95).

En los pacientes con TCGT de tipo no seminoma con marcadores tumorales negativos con o sin enfermedad de bajo volumen se debe confirmar el diagnóstico con biopsia guiada por ecografía o tomografía o se puede optar por una nueva tomografía después de 4 a 6 semanas en paciente con ganglios retroperitoneales menores de 2 cm (EC IIA). Si a las 4 a 6 semanas de seguimiento los ganglios retroperitoneales han desaparecido lo que se recomienda es la vigilancia activa, ya que las alteraciones que se observaron probablemente fueron benignas. Si es que se observa que las lesiones se mantienen estables o se observa progresión de enfermedad se recomienda DGRTP o tratamiento con quimioterapia (95,96,133).

En los pacientes en los cuales se les realizó una DGRTP y se les adiciona adyuvancia con QT, se asocia una sobrevida libre de recurrencia de 98% con un seguimiento de 8 años. Sin embargo aún no tiene una indicación clara, aunque hay que considerarla en los pacientes con EC IIB (134).

En los pacientes con TCGT de tipo no seminoma con marcadores elevados, hay un riesgo de 5.6 veces de recurrencia enfermedad sistémica si es que se les indica DGRTP de inicio; por este motivo el tratamiento de elección de inicio es quimioterapia (133,135).

Tratamiento de TCGT Estadio IIC/III

- **Seminoma puro**

Los pacientes con TCGT de tipo seminoma puro metastásico son menos comunes que los pacientes con TCGT no seminoma, pero están asociados a un mejor pronóstico. Para el tratamiento se deben clasificar según el riesgo de la IGCCCG, en seminoma solo pueden ser de Buen pronóstico o Pronóstico Intermedio. En ambos casos la quimioterapia es el tratamiento de elección (136,137).

En los pacientes con TCGT de tipo Seminoma EC III con riesgo bueno según IGCCCG, el tratamiento es la quimioterapia basada en sales de platino, se puede prescindir de la Bleomicina en los casos que se encuentre contraindicado por situaciones especiales de los paciente (138).

En los pacientes con TCGT de tipo seminoma puro EC III con riesgo intermedio según IGCCCG, el tratamiento es la quimioterapia basada en sales de platino, el reemplazo de la Bleomicina por la Ifosfamida es una opción, en pacientes con contraindicación de la Bleomicina (139,140).

- No Seminoma

Así como en el tratamiento del TCGT de tipo seminoma metastásico, así mismo debemos clasificar nuestros pacientes con TCGT de tipo no seminoma EC III, según la clasificación de riesgo de la IGCCCG.

En los pacientes con TCGT de tipo no seminoma metastásico de buen pronóstico, el tratamiento está diseñado para que no cause tanta toxicidad, pero manteniendo su eficacia. El tratamiento es la quimioterapia basada en sales de platino, se puede prescindir de la Bleomicina en los casos que se encuentre contraindicado por situaciones especiales de los pacientes, los dos opciones tienen una tasa de curación de aproximadamente de 90% (141–144).

En los pacientes con TCGT de tipo no seminoma metastásico de pronóstico intermedio, la tasa de curación aproximadamente es de 70%, por lo que el tratamiento es la quimioterapia basada en sales de platino, el reemplazo de la Bleomicina por la Ifosfamida es una opción, en pacientes con contraindicación de la Bleomicina (145–147).

En los pacientes con TCGT de tipo no seminoma metastásico de pronóstico pobre, el tratamiento es quimioterapia basada en sales de platino, pero generalmente entre el 20-30% de los pacientes no serán curados y <50% de los pacientes experimentan un 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 (74,148,149).

Tratamiento sistémico de rescate a la recurrencia de la enfermedad o enfermedad refractaria (2ª Línea)

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 (150). 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.

Tratamiento sistémico de rescate a la recurrencia de la enfermedad o enfermedad refractaria (3ª Línea)

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 (151,152).

Los tratamientos de 3ª línea son convenientes para los pacientes que recurren luego de un tratamiento con esquemas de quimioterapia a altas dosis, o en casos donde no se puede realizar un tratamiento con quimioterapia de altas dosis. La curación en estos pacientes se podría alcanzar en casos seleccionados seguido de un tratamiento quirúrgico de las lesiones residuales.

Tratamiento sistémico 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 que recurren entre 2-5% (153,154).

Actualmente los pacientes que tengan metástasis cerebrales son tratados conforme el riesgo de la clasificación de IGCCCG, por lo que el tratamiento primario es la quimioterapia. El rol de la RT cerebral aún no está bien definido, ya que en varios reportes no informa mejoría en sobrevida, pero sí aumenta neurotoxicidad tardía que podría ocasionar leucoencefalopatía (155–157).

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 (154,158).

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, prever 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 (159).

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 (160,161).

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 distrés 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 (162,163).

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 semino 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 (123). 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 (164). Otro estudio retrospectivo incluyó 2483 pacientes con TCGT (tipo seminoma: 54% de los pacientes) EC I manejados bajo observación luego de la cirugía. De ellos el 13% de los pacientes con TCGT tipo seminoma 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% (117).

2. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro EC IA - IB con factores de riesgo, **se sugiere** radioterapia como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, AHS) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Numerosos estudios han encontrado un incremento en el riesgo de segundas neoplasias en pacientes con TCGT tratados con RT, sin embargo muchos de estos pacientes fueron tratados con técnicas de irradiación que generaban mayor toxicidad (165). El

panel de expertos de la NCCN prefieren administrar un total de dosis de 20 Gy en 10 fracciones de 2 Gy cada uno o una alternativa es un total de dosis de 25.5 Gy en 17 fracciones de 1.5 Gy cada uno (166,167). Un estudio randomizado incluyó 1477 pacientes con TCGT tipo seminoma EC I y buscó comparar el tratamiento adyuvante en base a Carboplatino 7 AUC (573 pacientes) por un curso versus RT a dosis de 20 - 30 Gy (904 pacientes). La tasa de supervivencia libre de recurrencia (TSLR) 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 (Carboplatino 7 AUC = 2, RT = 15, 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, considerando además a la RT como una opción de manejo (109). Un total de 725 pacientes con TCGT tipo seminoma provenientes de 130 instituciones fueron enrolados en un estudio prospectivo, 256 de ellos continuaron en observación luego de la orquiectomía, 41 pacientes recibieron RT, 362 recibieron Carboplatino 7 AUC por un curso y 66 pacientes Carboplatino 7 AUC por dos cursos. Con una mediana de seguimiento de 30 meses, la supervivencia 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. La invasión de la rete testis y el tamaño del tumor no estuvieron asociados a la SLP. 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 (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 una moderada eficacia para el control de la enfermedad cuando se administró RT a estos pacientes (121).

3. 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, AUGÉ) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio randomizado incluyó 1477 pacientes con TCGT tipo seminoma EC I y buscó comparar el tratamiento adyuvante en base a Carboplatino 7 AUC (573 pacientes) por un curso versus RT a dosis de 20 - 30 Gy (904 pacientes). La tasa de supervivencia 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 el 99% de 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 (Carboplatino 7 AUC = 2, RT = 15, 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 establecieron una clara disminución de la tasa de recurrencia en el testículo contralateral con la QT (109). Un estudio retrospectivo incluyó 138 pacientes con TCGT tipo seminoma 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 con un diámetro ≥ 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) (168). Un estudio con un total de 725 pacientes con TCGT tipo seminoma provenientes de 130 instituciones fueron enrolados en un estudio prospectivo, 256 de ellos continuaron en observación luego de la orquiectomía, 41 pacientes recibieron RT, 362 recibieron Carboplatino 7 AUC por un curso y 66 pacientes Carboplatino 7 AUC por dos cursos. Con una mediana de seguimiento de 30 meses, la supervivencia 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. 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 (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 (121).

4. 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 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 (129). 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 ≥ 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 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 (132).

5. 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 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 del 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 (169). 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 diagnosticadas 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. (170)

6. 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 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 hazard ratio 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 hazard ratio 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 (171).

7. 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: En un estudio prospectivo, multicéntrico randomizado fase 3 (EORTC 30983), reclutó 337 pacientes con diagnóstico de TCGT metastásico de riesgo intermedio, 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 significativa. En conclusión, este estudio nos da otra opción de tratamiento con T-BEP siendo una opción segura y efectiva, aunque sin diferencias estadísticas con el tratamiento estándar que es el BEP (146).

8. 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. **(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 de oncológico de genito-urinario francés (GETUG), se reclutó 132 pacientes con diagnóstico de TCGT metastásico tipo seminoma, 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 y 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 supervivencia 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 conlleva a un excelente resultado en SG a 3 años del 96% y pone de manifiesto al VIP como opción de tratamiento (137).

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

9. 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 la cual se reclutó 55 pacientes con diagnóstico de TCGT de tipo seminoma, que presentan masa residual post quimioterapia evidenciada por tomografía computarizada. Las masas residuales fueron definidas radiográficamente como menor o mayor de 3 cm 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 resecó las masas y 23 (42%) fueron a múltiples biopsias. De los 27 pacientes post quimioterapia con masas igual o mayor a 3 cm 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 resecadas, 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 permanecen 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 y 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 avanzado que presentan masa residual menos de 3 cm posterior a quimioterapia, no se benefician de tratamiento quirúrgico (172).

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/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, 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 (64). 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).

11. 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 avanzado, el manejo de la enfermedad residual luego de la quimioterapia es controvertido. 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 (\leq 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 positivo verdadero en una lesión $<$ 3 cm y en 11 lesiones \geq 3 cm, falso negativo en tres lesiones $<$ 3 cm, y negativo verdadero 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, $p < 0.001$) (173,174). 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 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.

12. 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 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. (175,176). 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 (177). 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 supervivencia global a 2 años de 73% (57-84%). Tasa de supervivencia 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. (178).

13. 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: El PET - CT luego de la quimioterapia es el método de imagen más preciso para evaluar la respuesta al tratamiento, sin embargo, deben considerarse los resultados falsos negativos y falsos positivos en la toma de decisiones cuando se evalúe la posibilidad quirúrgica de una masa residual. Un metaanálisis de nueve estudios que incluyeron 375 PET - CT solicitados a pacientes con TCGT tipo seminoma posterior a QT fueron evaluados, encontrándose los siguientes resultados: sensibilidad 78% (IC 95%: 67-87%), especificidad 86% (IC 95%: 81-89%), valor predictivo positivo: 58% (IC 95%: 48-68%), valor predictivo negativo: 94% (IC 95%: 90-96%) y precisión 84% (IC 95%: 80-88%). Se encontró una mejor precisión diagnóstica del PET - CT en la evaluación de lesiones residuales o recurrentes mayores de 3 cm en comparación con aquellas menores de 3 cm (173). En el TCGT tipo seminoma avanzado, el manejo de la enfermedad residual luego de la quimioterapia es controvertido. Algunos centros realizan de manera rutinaria la cirugía para lesiones ≥ 3 cm de diámetro, otros recomiendan la cirugía únicamente si la enfermedad residual no se reduce o muestra un crecimiento uniforme. Este estudio prospectivo investiga 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 (\leq o ≥ 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 ≥ 3 cm fueron viables. El PET-CT fue positivo verdadero en una lesión < 3 cm y en 11 lesiones ≥ 3 cm, falso negativo en tres lesiones < 3 cm, y negativo verdadero 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 ≥ 3 cm); y 80% (51-95%), y 100% (93-100%), respectivamente, para PET - CT (especificidad, $p < 0.001$) (173,174). 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 ≥ 3 cm, para considerar cirugía o no y por ende continuar vigilancia activa en este grupo de pacientes.

B. Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado

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

14. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC I con o 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 espermiático 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^a 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 (179). 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 (180). 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% (181). 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%.

15. 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 7 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 un impacto negativo de la presencia de TTM en masas residuales fue evidente 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. (182). 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.

16. 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 (183). 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 (95).

17. 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), en los que se reclutó 114 pacientes con diagnóstico de TCGT de tipo no seminoma EC I con factores de riesgo a los cuales se les administró 2 ciclos de BEP. Con una media de seguimiento de 4 años, con 93 pacientes con un seguimiento mínimo de al menos 2 años. Se presentaron 2 recurrencias, incluido un paciente que no tuvo TCG. Un paciente aun vivo con enfermedad activa y el otro fallecido. Hubo una muerte luego de un accidente cerebrovascular durante tratamiento. Las evaluaciones de fertilidad, función pulmonar y audiometría pre-tratamiento y luego después de 9 meses de tratamiento sin cambios clínicos significativos. En conclusión, de los 114 pacientes con TCGT EC I de alto riesgo a los cuales se les trató con 2 ciclos de BEP, solo se presentaron 2 recurrencias, con un intervalo de confianza al 95%. El tratamiento con quimioterapia adyuvante, 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 (184). 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 recomienda quimioterapia adyuvante con BEP, en cambio si era negativo los pacientes podían elegir quimioterapia adyuvante o vigilancia activa. Con una media de seguimiento de 4.7 años, se presentaron 51 recurrencias. 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 o 2 cursos de BEP. 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 (-) (93).

18. 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 (96).

19. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IS - IIAS1 - IIBS1 - 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. En la sobrevida libre de progresión a 2 años es 90.4% en 3 ciclos y 89.4% en 4 ciclos. La diferencia en SLP entre 3 y 4 ciclos es 1%. En la SLP a 2 años entre regimen de 5 días vs 3 días fue de 88.8% y 89.7%, respectivamente. Por lo tanto la equivalencia entre los 4 factores se puede afirmar. La toxicidad hematológica y no hematológica fue similar. La calidad de vida se mantuvo mejor en el grupo de 3 ciclos versus el de 4 ciclos; 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 (136). En un estudio retrospectivo, se recolectó la data de 289 pacientes con diagnóstico de TCGT de buen pronóstico recibieron EP por 4 ciclos. Doscientos 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). Sesenta y dos pacientes de 202 (30%) con no seminoma se encontró teratoma o TCG viable postquimioterapia. En conclusión, 4 ciclos de EP es una terapia altamente efectiva para pacientes con TCGT de buen pronóstico con una alta tasa de cura y baja tasa de recurrencia y poca evidencia de recurrencia tardía (185).

20. 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/m² día 1-2, doxorubicina 35 mg/m² día 1-2, cisplatino 100 mg/m² día 3/ vinblastina 2.5 mg/m² día 1-5, bleomicina 25 mg/m² 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 sobrevida 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 sobrevida 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 un equivalencia en eficacia, pero por mayor toxicidad, el estándar de tratamiento es BEP por 4 ciclos para los pacientes con riesgo intermedio y pobre (147).

21. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIIB de riesgo intermedio, **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 incluyó 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 y sobrevida global, después de una media de seguimiento de 7.7 años. La sobrevida 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 hazard ratio (VIP/BEP) 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 $2000 \mu\text{L}^{-1}$ a nivel 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 (145).

22. 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 sobrevida libre de progresión, la sobrevida específica a enfermedad y la sobrevida 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 sobrevida para TCGT avanzados (186).

23. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC IIIC de alto riesgo, **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 los 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, en esta actualización se reanaliza a los pacientes usando el sistema de clasificación del IGCCCG. Fueron 304 pacientes que fueron randomizados; aunque solos 286 pacientes fueron evaluados y completamente evaluados en el estudio. Con un seguimiento medio de 7.3 años, 283 de los 286 pacientes fueron reclasificados según el sistema de clasificación del IGCCCG. La tasa de sobrevida libre de progresión fueron 64% versus 58% y la tasa de sobrevida global fueron 69% versus 67% en grupo de VIP y BEP, respectivamente. Para los pacientes reclasificados con el sistema IGCCCG, la sobrevida libre de progresión 81%, 72% y 54% y la tasa de sobrevida global fue de 89% 81% y 60% para buen, intermedio y pobre pronóstico, respectivamente. Las diferencias en sobrevida global (VIP, 62% y BEP, 57%) y sobrevida libre de progresión (VIP, 56%; BEP, 49%) para el subgrupo de pacientes reclasificados como pobre pronóstico según el sistema de estadiaje de la IGCCCG, no hubo diferencias significativas. Mayor toxicidad, principalmente toxicidad hematológica ocurrió en el brazo del VIP. En conclusión, el esquema de VIP puede considerarse como tratamiento alternativo para pacientes TCGT avanzados (187).

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

24. 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 (101).

25. 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 sugiere** disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa bilateral como una opción de manejo. **(Categoría 2B, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Se realizó un estudio retrospectivo de 532 pacientes con TCGT de tipo no seminoma con compromiso ganglionar retroperitoneal expuestos a quimioterapia, de estos, 269 presentaron TCG o teratoma viables, 20 a 86 (7% a 32%) tenían evidencia de enfermedad retroperitoneal fuera de las plantillas de disección modificada. A pesar de la ausencia de evidencia radiológica preoperatoria de enfermedad fuera de los límites de la plantilla del Grupo de Estudio de Tumor Testicular, la incidencia de metástasis fuera de las plantillas de disección para hombres con masas retroperitoneales residuales menores de 1cm, 1cm a 2cm, 2cm a 5cm y más de 5 cm fue de dos de 24 (8%), siete de 38 (18%), 27 de 92 (29%) y 14 de 55 (25%), respectivamente. Por tanto la DGRT bilateral es un enfoque prudente en el tratamiento de pacientes con TCGT no seminomatoso con compromiso ganglionar RTP posterior a quimioterapia, dado que al menos entre un 7% a 32% de los pacientes tendrán un TCG viable fuera de los límites de una plantilla modificada (100)

26. 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 (101).

27. 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 sugiere** disección ganglionar retroperitoneal como una opción de manejo. **(Categoría 2B, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: En un metanálisis en el que se quiso estudiar el resultado de los pacientes con TCGT con enfermedad residual subcentimétrica post quimioterapia, en los cuales se busco información de PubMed, EMBASE, los resúmenes de Asociación Americana de Oncología Clínica, y Asociación Americana Urológica, en total 10 estudios fueron incluidos, 6 estudios con data de DGRT con preservación nerviosa bilateral y 4 estudios con vigilancia activa. Los resultados de interés fueron proporción de necrosis, teratoma y cáncer activo en DGRT con preservación nerviosa bilateral; y el número total de recurrencia, las recurrencias retroperitoneales y la sobrevida global en los pacientes que fueron a vigilancia activa. En el grupo que fue a DGRT con preservación nerviosa bilateral, de los 588 pacientes, el porcentaje de necrosis fue 71%, teratoma en 24% y cáncer activo en 4%. De los 455 pacientes que fueron a vigilancia activa, la tasa estimada de recurrencia fue de 5%, con recurrencia retroperitoneal en el 3%. De los 15 hombres que recurrieron a nivel retroperitoneal, 2 murieron por enfermedad. En conclusión, las gráficas de sobrevida sugieren que la vigilancia activa y DGRT con preservación nerviosa bilateral son igualmente efectivos en manejo de la enfermedad subcentimétrica, aunque para tomar una decisión de tratamiento habría que tomar en cuenta los riesgos y beneficios de ambos manejos (188).

28. 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** 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 un 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 reseco 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 (189).

29. 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 en los cuales después de la primera línea de tratamiento presentaron masa residual. 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. 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. En conclusión de los pocos pacientes que necesitan cirugías complejas a nivel vascular, ósea y intestinal se debe realizar en un escenario interdisciplinario y en una institución de manejo de gran complejidad para obtener buena funcionalidad y buen resultado oncológico (102).

30. 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 es importante más en los pacientes con factores adversos (190).

31. 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 quienes recibieron quimioterapia de primera línea con normalización de marcadores tumorales pero con masa residual, la cual fue resecada posteriormente. El análisis multivariado de sobrevida solo se pudo realizar en 146 pacientes. La sobrevida libre de progresión a 5 años fue de 64% y la sobrevida global a 5 años fue de 73%. Tres factores fueron independientes asociados 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%) y 52% (IC 95%, 40%-64%) en los pacientes quienes y en quienes no recibieron quimioterapia postquirúrgica, respectivamente ($p<0.001$). No se encontró diferencia significativa en la tasa de sobrevida global a los 5 años. Posterior al ajuste según los grupos de riesgo, la quimioterapia postquirúrgica se asocia con mejoría significativa en SLP ($p<0.001$), pero no en SG. 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 (191).

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

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

Resumen de la evidencia: En un estudio prospectivo, multicéntrico, randomizado, en los que se reclutó 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, la vigilancia y la quimioterapia son opciones óptimas (192).

33. En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo no seminoma EC I - IIB sometidos a disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa y pN1-2, **se recomienda** BEP o EP por 2 cursos. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: En un estudio fase II, de un solo brazo se reclutó 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/m² y cisplatino 20 mg/m² por día, administrados del día 1 al 5, cad 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. Una alternativa de tratamiento es la vigilancia activo con un tratamiento completo de quimioterapia a la recurrencia. Los pacientes con alto riesgo de recurrencia son los pacientes con pN2 y se les debe ofrecer tratamiento adyuvante con 2 cursos de EP (134).

34. 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 sobrevivida 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 por 3 muestra una tendencia estadísticamente no significativa de mejora en sobrevida en comparación con EP por 4. (193).

C. Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario

i. Segunda 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** segunda línea con VelP 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 (VelP) 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/m²/día (día 1-5) y cisplatino 20 mg/m²/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 VelP produce remisiones completas durables (177).

36. 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), reclutaron 51 pacientes donde se evaluó el uso de TIP como esquema de rescate en paciente con TCGT, que fallaron al BEP como primera línea de tratamiento. Recibieron el esquema TIP con las siguientes dosis: paclitaxel 175 mg/m² día 1, ifosfamida 1 gr/m² día 1-5 y cisplatino 20 mg/m² día 1-5, cada 21 días por 4 ciclos. El objetivo primario del estudio fue valorar la respuesta a 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 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). Cuatro ciclos de tratamiento cada 21 días de Paclitaxel, ifosfamida 5 gr/m² y Cisplatino 100mg/m², seguido de resección de tumor residual radiológico. La dosis de Paclitaxel fue aumentando según los grupos de cohortes 175, 215 y 250 mg/m². 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 a 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 (175,176).

37. En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, **se sugiere** segunda línea con GIP como una opción de manejo. **(Recomendación, EUA) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: En un estudio prospectivo multicéntrico fase II GETUG, evaluo 37 pacientes con TCGT con recurrencia de enfermedad, y que tengan factores de buen pronóstico como que sean primario testiculares y que hayan tenido respuesta completa a primera línea de tratamiento, todos los pacientes recibieron tratamiento con esquema GIP: gemcitabina 1000 mg/m² día 1 y 5, ifosfamida 1200 mg/m²/día día 1-5 y cisplatino 20 mg/m²/día día 1-5, factor estimulante de colonias de granulocitos 263 µg/día día 7-15, cada 21 días por 4 ciclos. El objetivo primario del estudio fue la tasa de respuesta completa. 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%). La mielosupresión fue la reacción adversa más frecuente, incluyendo neutropenia febril en 8 (22%) pacientes y 18 (50%) pacientes necesitaron transfusión de plaquetas. Como conclusión del estudio, en un contexto multicéntrico, el esquema GIP alcanzó altas tasas de respuesta completa en pacientes con recurrencia de enfermedad de tumor de células germinales. Evitando la neurotoxicidad severa y alta tasa de sobrevida (178).

38. 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 tumor de germinales 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 periférico de células progenitoras. Veintitrés (49%) pacientes alcanzaron la respuesta completa, la tasa de respuesta fue de 55%. Seis paciente 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 libre 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 (194). 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 sobrevida libre de enfermedad, sobrevida global y las toxicidades, en paciente con tumor de células germinales 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 sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue de 47% y sobrevida global 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 ≥ 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 primario mediastinal y 2 o más líneas de tratamiento son los factores predictivos más adversos en SLE (195). 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/m², etopósido 375 mg/m² y ifosfamida 6 gr/m² (VIP) más 3 ciclos de altas dosis de carboplatino 1500 mg/m² y etopósido 1500 mg/m² (CE), versus brazo B: 3 ciclos de VIP más 1 ciclo de altas dosis de carboplatino 2200 mg/m², etopósido 1800 mg/m² y ciclofosfamida 6400 mg/m² (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 libre de enfermedad. Al primer año la sobrevida libre de evento fue de 40%, la sobrevida libre de progresión 53% y la sobrevida global 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 (196). 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 sobrevida 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 sobrevida libre de eventos a 3 años, ni en sobrevida global. Hubieron 3% y 7% de muertes por toxicidad en el brazo A y B respectivamente (197). Esquema Indiana: En un estudio retrospectivo con 184 pacientes con cáncer testicular 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/m² y etopósido 750 mg/m² por 3 días consecutivos, seguidos de trasplante autólogo de médula ósea. En 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 relacionados a tratamiento. Tres pacientes presentaron leucemia aguda posterior al tratamiento. Los tumores testiculares son potencialmente curables por medio de la quimioterapia a altas dosis con rescate del trasplante de células progenitoras, inclusive si se usa como tercera línea o líneas posteriores en pacientes refractarios a quimioterapia en base de platino (198).

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

39. 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/m² día 1 y 8; y oxaliplatino 130 mg/m² 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 (199). 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/m² día 1 y 8; oxaliplatino 130 mg/m² 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 (200).

40. 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, en los cuales reclutaron 41 pacientes con TCGT recurrente o platino refractario o falla luego de altas dosis de quimioterapia con rescate con trasplante de células progenitoras, quienes recibieron esquema GOP, gemcitabina 800 mg/m², paclitaxel 80 mg/m² los dos día 1 y 8; y oxaliplatino 130 mg/m² 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 de 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 (201). En otro estudio retrospectivo multicéntrico del grupo de estudio alemán de cáncer testicular, recogen la data de sus estudios en pacientes con TCGT recurrentes o refractarios a platino dentro de sus fase II. En 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 intensamente tratados. (202).

41. 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/m² y paclitaxel 110 mg/m² 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 (203). 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/m² y paclitaxel 100 mg/m², 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 (204).

42. 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/m²/día, vía oral diariamente, administrado hasta progresión o toxicidad. El primario testicular en 11 pacientes, retroperitoneal en 5 pacientes y mediastinal en 6 pacientes. 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 (205).

43. En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, **se sugiere** tercera línea con altas dosis de quimioterapia seguido 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 sobrevida 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 sobrevidas largas (152).

44. En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, **se recomienda** tercera línea con Pembrolizumab en tumores con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: En un estudio prospectivo, fase II, en los cuales se evaluó la actividad

clínica del pembrolizumab, en 41 pacientes con carcinoma metastásicos en progresión con o sin deficiencia de los genes reparadores del ADN. Pembrolizumab fue administrado a 10mg/Kg cada 14 días, en 3 cohortes: cohorte A, pacientes con cáncer colorrectal con deficiencia de los genes reparadores del ADN, cohorte B, pacientes con cáncer colorrectal sin deficiencia de los genes reparadores del ADN, y el cohorte C, pacientes con deficiencia de los genes reparadores no cáncer colorrectal. Los objetivos primarios fueron la tasa de respuesta objetiva a la inmunoterapia y la SLP a las 20 semanas. La tasa de respuesta objetiva a la inmunoterapia y la SLP fue de 40% (4 de 10 pacientes) y 78% (7 de 9 pacientes), respectivamente, para el cohorte A; y 0% (0 de 18 pacientes) y 11% (2 de 18 pacientes) para el cohorte B. La SLP y SG media no se alcanzó en el cohorte A, pero fue de 2.2 y 5 meses para el cohorte B, con Hazard Ratio (HR) para progresión o muerte de 0.10 ($p < 0.0001$), y un HR para muerte de 0.22 ($p = 0.05$). Los pacientes con deficiencia de los genes reparadores del ADN no cáncer colorrectal tiene una respuesta similar a los pacientes con deficiencia de los genes reparadores con cáncer colorrectal, la tasa de respuesta objetiva fue de 71% (5 de 7 pacientes) y la tasa de supervivencia libre de progresión fue de 67% (4 de 6 pacientes). El estudio demostró que el estado de los genes reparadores predicen el beneficio clínico de los inhibidores inmunes de los checkpoint como el pembrolizumab (206). En otro estudio multicéntrico, prospectivo, de un solo brazo, fase II, los cuales incluyó pacientes con TCGT que habían progresado a una primera línea de tratamiento y algún esquema de rescate (quimioterapia a dosis convencionales o quimioterapia a altas dosis). A los cuales se les administró pembrolizumab 200 mg endovenoso (EV) cada 3 semanas hasta la progresión. El objetivo primario de este estudio fue tasa de respuesta global. Doce pacientes fueron reclutados, la mediana de edad fue de 38 años. Todos los pacientes fueron no seminomas. El sitio primario en 11 pacientes fue testicular y en 1 mediastinal. Seis pacientes tuvieron recurrencia tardía de la enfermedad (>2 años), 2 pacientes tenían tinción positiva para PD-L1. Las dosis medias administradas de pembrolizumab fueron 2 (rango 1-8). No se observaron respuestas completas ni parciales, 2 pacientes alcanzaron enfermedad estable radiológica a las semanas 19 y 28, respectivamente; aunque los dos presentaban elevación continua del AFP, y tuvieron tinción negativa para PD-L1. Hubo 6 episodios de reacciones adversas grado 3. Aunque el pembrolizumab fue bien tolerado, no parece tener actividad clínica significativa como terapia de agente único. Aunque este es el primer estudio que evalúa a los inhibidores de checkpoint en TCGT (207).

45. 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 la universidad de Indiana, en la cual evaluaron a los pacientes con TCGT con recurrencia tardía (>2 años), desde 1993 hasta 2000. Fueron 83 pacientes evaluados, 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%) continúan 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 continúan libres de enfermedad. Dos pacientes continúan en observación sin tratamiento para su 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 manejo recomendado (208).

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

46. 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 (155). 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 (209). 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. 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 sobrevidas 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 sobrevidas a largo plazo, mientras que 9 de 28 (32%) pacientes recibieron ambas modalidades con o sin cirugía alcanzaron sobrevidas 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 sobrevidas largas en aproximadamente el 25% de los pacientes al combinar el tratamiento de quimioterapia y radioterapia (154).

47. 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, recolectaron 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 (0-228 meses), la SLP y SG media fue de 21 (0-225 meses) y 98 meses (95% CI, 36-160) 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 (210). 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 cerebrales tienen un resultado reservado. Retrospectivamente el tratamiento de rescate de altas dosis de quimioterapia parece mejorar la respuesta al tratamiento y su resultado (211).

48. 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 (158).

49. 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 eran histología no seminoma y solo un paciente con histología seminoma. 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 (212).

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

50. 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, 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 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 (213).

51. 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, 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 (214). En otro estudio retrospectivo, en los que 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. Durante el estudio se diferencian en

pacientes que recibieron tratamiento de inducción convencional y los pacientes que recibieron tratamiento con EP reducido a 3 días (Cisplatino 20 mg/m²/día y etopósido 100 mg/m²/día), y luego a los quince días se evaluaba y se indicaba Bleomicina y 2 días adicionales de EP. El esquema de BEP clásico se iniciaba al día 21. Se recolectaron datos de 25 pacientes con TCG no seminoma de 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 sobrevividas 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 conclusión, la reducción inicial del tratamiento durante el primer ciclo en pacientes con TCGT no seminoma de pobre pronóstico con metástasis pulmonares parece disminuir el riesgo de muertes tempranas por SDRA (215).

52. En pacientes con tumor de células germinales testicular con insuficiencia renal crónica y FG: 50 - 90 mL/min/1.73m², **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 ⁵¹Cr-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 pacientes 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 sí funcionó. 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 (216). 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 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 (217).

53. En pacientes con tumor de células germinales testicular con insuficiencia renal crónica y FG: 30 - 50 mL/min/1.73m², **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, en 1990 en el 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/m² 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 (218). En otro reporte de casos un paciente con 37 años con diagnóstico de TCG mixta, el primer ciclo de quimioterapia consiste en 50% de la dosis estándar (10 mg/m²) y 60% de la dosis estándar de etopósido diario (60 mg/m²) 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/m²) y etopósido (100 mg/m²) 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, se recomienda LRTP, pero el paciente niega procedimiento. 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 riesgos de comprometer la vida del paciente al realizar estos tratamiento por las toxicidades que generan (219).

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°24](#))

Tabla N° 24. 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
	Carboplatino x 2 cursos	Carboplatino 7 AUC EV día 1 cada 21 días.	Fuerte a favor
EC I No Seminoma	BEP x 1 curso	Cisplatino 20 mg/m ² EV Día 1-5 Etopósido 100 mg/m ² EV Día 1-5 Bleomicina 30 UI EV Día 1, 8 y 15 Cada ciclo cada 21 días.	Fuerte a favor
EC II Seminoma	BEP x 3 cursos	Cisplatino 20 mg/m ² EV Día 1-5 Etopósido 100 mg/m ² EV Día 1-5 Bleomicina 30 UI EV Día 1, 8 y 15 Cada ciclo cada 21 días.	Fuerte a favor
	EP x 4 cursos	Etoposido 100 mg/m ² EV Día 1-5 Cisplatino 20 mg/m ² EV Día 1-5 Cada ciclo cada 21 días.	Fuerte a favor
EC II No Seminoma	BEP x 3 cursos	Cisplatino 20 mg/m ² EV Día 1-5 Etopósido 100 mg/m ² EV Día 1-5 Bleomicina 30 UI EV Día 1, 8 y 15 Cada ciclo cada 21 días.	Fuerte a favor

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

Segunda Línea	PEI/VIP x 4 cursos	Etoposido 75 mg/m ² EV Día 1-5 Ifosfamida 1200 mg/m ² EV Día 1-5 MESNA 240 mg/m ² a las 0, 4 y 8 horas de ifosfamida día 1-5 Cisplatino 20 mg/m ² EV Día 1-5 Cada ciclo cada 21 días	Fuerte a favor
	TIP x 4 cursos	Paclitaxel 250 mg/m ² Infusión continua de 24 horas día 1 Ifosfamida 1.5 gr/m ² EV Día 2-5 Cisplatino 25 mg/m ² EV Día 2-5 Cada ciclo cada 21 días	Fuerte a favor
		Paclitaxel 175 mg/m ² EV Día 1, Infusión de 3 horas Ifosfamida 1.2 gr/m ² EV Día 1-5 Cisplatino 20 mg/m ² EV Día 1-5 Cada ciclo cada 21 días	Fuerte a favor
	GIP x 4 cursos	Gemcitabina 1000 mg/m ² EV Día 1 y 5 Ifosfamida 1200 mg/m ² EV Día 1-5 Cisplatino 20 mg/m ² EV Día 1-5 Cada ciclo cada 21 días	Débil a favor
	TI-CE	Paclitaxel 200 mg/m ² EV Día 1 Ifosfamida 2 gr/m ² EV Día 2-4 <i>TI cada 2 semanas por 2 ciclos</i> <i>Seguido de,</i> Carboplatino 8 AUC EV Etoposido 400 mg/m ² <i>CE cada 3 semanas por 3 ciclos de</i>	Fuerte a favor
	VIP-CE	Etoposido 100 mg/m ² EV Día 1-5 Ifosfamida 1200 mg/m ² EV Día 1-5 MESNA 240 mg/m ² a las 0, 4 y 8 horas de ifosfamida día 1-5 Cisplatino 20 mg/m ² EV Día 1-5 <i>VIP por 1 ciclo seguido de,</i> Carboplatino 500 mg/m ² EV Día 1-3 Etoposido 500 mg/m ² EV Día 1-3 <i>CE cada 3 semanas por 3 ciclos</i>	Fuerte a favor
	Indiana-CE	Carboplatino 700 mg/m ² EV Día 1-3 Etoposido 750 mg/m ² 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	Fuerte a favor
Tercera Línea	GEMOX	Gemcitabina 1000 - 1200 mg/m ² EV Día 1 y 8, cada 3 semanas Oxaliplatino 130 mg/m ² EV Día 1, cada 3 semanas	Fuerte a favor
	Gemcitabina Paclitaxel	Gemcitabina 1000 mg/m ² EV Día 1, 8 y 15, cada 4 semanas Paclitaxel 100 mg/m ² EV Día 1, 8 y 15, cada 4 semanas	Débil a favor

	Gemcitabina Oxaliplatino Paclitaxel	Gemcitabina 800 mg/m ² EV Día 1 y 8 Oxaliplatino 130 mg/m ² EV Día 1 Paclitaxel 80 mg/m ² EV Día 1 y 8, cada 3 semanas	Débil a favor
	Etopósido oral	50 mg/m ² /día VO Continuo	Débil a favor
Tercera Línea (Inestabilidad microsatelital)	Pembrolizumab	10 mg/kg EV cada 2 semanas	Fuerte a favor

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 [apartado 7.7.2](#)

7.7.4 Eventos adversos o colaterales del tratamiento.

A continuación los eventos adversos o colaterales de Quimioterapia ([Tabla N°25](#)) y Inmunoterapia ([Tabla N°26](#))

Tabla N° 25. Eventos adversos o colaterales de Quimioterapia

Tipo	Evento adverso
Sales de Platino	
Cisplatino	<ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> - 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%) - Hidro-electrolítico: hipomagnesemia, hipokalemia, hipocalcemia (20 - 40%) - Renal: insuficiencia renal (18%) - Hepática: hipertransaminasemia transitoria (15 - 37%) - Sensorial: neuropatía sensorial reversible (5 - 10%).
Oxaliplatino	<ul style="list-style-type: none"> - 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%)
Taxanos	

Paclitaxel	<ul style="list-style-type: none"> - 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%
Análogos de Nucleósidos	
Gemcitabina	<ul style="list-style-type: none"> - 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%).
Alquilantes	
Ífosfamida	<ul style="list-style-type: none"> - 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 3 días de culminada la infusión o uso de la misma. - Fertilidad: Amenorrea con falla ovárica, la esterilidad podría ser permanente.
Antibióticos	
Bleomicina	<ul style="list-style-type: none"> - 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%)
Podofilotoxina	
Etopósido	<ul style="list-style-type: none"> - 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, 14º ed, editorial Lexicomp, 2017.	

Tabla N° 26: Eventos adversos o colaterales de inmunoterapia

Tipo	Evento adverso
Pembrolizumab	<ul style="list-style-type: none"> - Cardiovascular: Edema periférico (14%). - Sistema nervioso central: Fatiga (26% a 43%) y cefalea (11%). - Dermatológico: Prurito (11% a 28%), erupción cutánea (20% a 24%, inmunomediada: 1%). - Endocrino y metabólico: Hiperglicemia (49%), hipoalbuminemia (37%), hiponatremia (10% a 37%), hipertrigliceridemia (33%), disminución del fosfato sérico (29%), aumento del potasio sérico (28%), disminución del bicarbonato sérico (22%), hipocalcemia (21%) e hipotiroidismo (inmunomediado, 9% a 14%). - Gastrointestinal: Disminución del apetito (20% a 22%), estreñimiento (19% a 22%), náuseas (13% a 22%), diarrea (18% a 20%), dolor abdominal (13% a 18%) y vómitos (12% a 15%). - Genitourinario: Infección del tracto urinario (15% a 19%) y hematuria (12% a 13%). - Hematológico y oncológico: Anemia (17% a 44%, G 3-4: 6% a 10%), linfocitopenia (40%, G 3-4: 9%), trombocitopenia (27%, G 3-4: 4%) y neutropenia (24%, G 3-4: 7%) - Hepático: Aumento de fosfatasa alcalina sérica (17% a 37%), aumento de AST sérica (24% a 28%) y aumento de ALT sérica (21%). - Neuromuscular y esquelético: dolor musculoesquelético (21% a 32%) y artralgia (10% a 14%). - Renal: Aumento de creatinina sérica (11% a 35%). - Respiratorio: Tos (14% a 24%), disnea (11% a 14%) e infección del tracto respiratorio superior (13%). - Otros: Fiebre (11% a 24%).

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°27](#) y [Tabla N°28](#)).

Tabla N° 27. 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

HCL y EF ^{a,b}	cada 3 - 6m	cada 6 - 12m	cada 6 - 12m	anual	anual
TAC AP ^{c,d}	a 3, 6, y 12 m	cada 6 - 12m	cada 6 - 12m	cada 12 - 24m	
RX de tórax	Si está indicado clínicamente, TAC de tórax c/c en pacientes sintomáticos				
TCGT tipo seminoma puro EC I: Seguimiento después de quimioterapia o radioterapia adyuvante					
	Año (en intervalos mensuales)				
	1	2	3	4	5
HCL y EF ^{a,b}	cada 6 - 12m	cada 6 - 12m	anual	anual	anual
TAC AP ^{c,d}	anual	anual	anual	-	
RX de tórax	Si está indicado clínicamente, TAC de tórax c/c en pacientes sintomáticos				
TCGT tipo seminoma puro EC IIA y EC IIB sin masa bulky: Seguimiento después de radioterapia o quimioterapia					
	Año (en intervalos mensuales)				
	1	2	3	4	5
HCL y EF ^{a,b}	cada 3m	cada 6m	cada 6m	cada 6m	cada 6m
TAC AP c/c ^e	al 3m, luego 6 - 12m	anual	anual	Si está indicado clínicamente	
RX de tórax ^f	cada 6m	cada 6m	-		
TCGT tipo seminoma puro EC IIA y EC IIB con masa bulky: Seguimiento después de radioterapia o quimioterapia					
	Año (en intervalos mensuales)				
	1	2	3	4	5
HCL, EF y MT ^b	cada 2m	cada 6m	cada 6m	cada 6m	anual
TAC AP c/c ^{e,f,h}	cada 4m	cada 6m	anual	anual	Si está indicado clínicamente
RX de tórax ^f	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.					
Fuente: Testicular Cancer. Version 1. 2019. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN)					

Tabla N° 28. 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 ^b	cada 2m	cada 3m	cada 4-6m	cada 6m	anual
TAC AP c/c ^e	cada 4-6m	cada 6-12m	anual	Si está indicado clínicamente	
RX de tórax ^f	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 ^b	cada 2m	cada 3m	cada 4-6m	cada 6m	anual
TAC AP c/c ^e	cada 4m	cada 4-6m	cada 6m	anual	Si está indicado clínicamente
RX de tórax [†]	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 ^b	cada 3m	cada 3m	cada 6m	cada 6m	anual
TAC AP c/c ^e	anual	anual	-		
RX de tórax [†]	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 ^b	cada 2m	cada 3m	cada 6m	cada 6m	cada 6m
TAC AP c/c ^{e,g}	cada 6m	cada 6-12m	anual	-	
RX de tórax ^f	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
HCL, EF y MT ^b	cada 6m	cada 6m	anual	anual	anual
TAC AP c/c ^{e,g}	4m post DGRT	Si está indicado clínicamente			
RX de tórax ^f	cada 6m	anual	anual	anual	anual
TCGT tipo no seminoma EC IIA/B: Seguimiento después de DGRT sin quimioterapia adyuvante					
	Año (en intervalos mensuales)				
	1	2	3	4	5
HCL, EF y MT ^b	cada 2m	cada 3m	cada 4m	cada 6m	anual
TAC AP c/c ^e	al 3-4m	anual	Si está indicado clínicamente		
RX de tórax [†]	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.					
Fuente: Testicular Cancer. Version 1. 2019. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN)					

7.7.7 Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con TCGT avanzado viene 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 (220).

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) (221).

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°29](#))

Tabla N° 29. Complicaciones de la cirugía

Tipo	Complicaciones
Orquiectomía Radical Inguinal	<ul style="list-style-type: none"> - La más frecuentes es sangrado por herida operatoria. - Hematoma escrotal, retroperitoneal - Hernia inguinal
Orquiectomía Parcial	<ul style="list-style-type: none"> - Infertilidad, hipogonadismo - Hernia Inguinal.
Linfadenectomía retroperitoneal	<ul style="list-style-type: none"> - 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°30](#))

Tabla N° 30. Complicaciones de la radioterapia

Tipo	Complicaciones
Radioterapia Testicular	<ul style="list-style-type: none"> - Infertilidad - Insuficiencia de células de Leydig
Radioterapia paraaórtica	<ul style="list-style-type: none"> - 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 (222).

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 (136,223).

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 (224).

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) (225).

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 (226,227).

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 (228).

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 (229,230).

- 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 (231–233).

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 (184).

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 espermatozoides (234–236).

- 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 sobrevividas largas tienen un riesgo incrementado para desarrollar un perfil cardiovascular de riesgo desfavorable y de enfermedad cardiovascular (166,237,238).

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 (239,240).

- 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 (241–243).

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 (244).

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 (245,246).

- **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) (247).

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 $<2000 \text{ mg/m}^2$ (247-249).

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 (250-252).

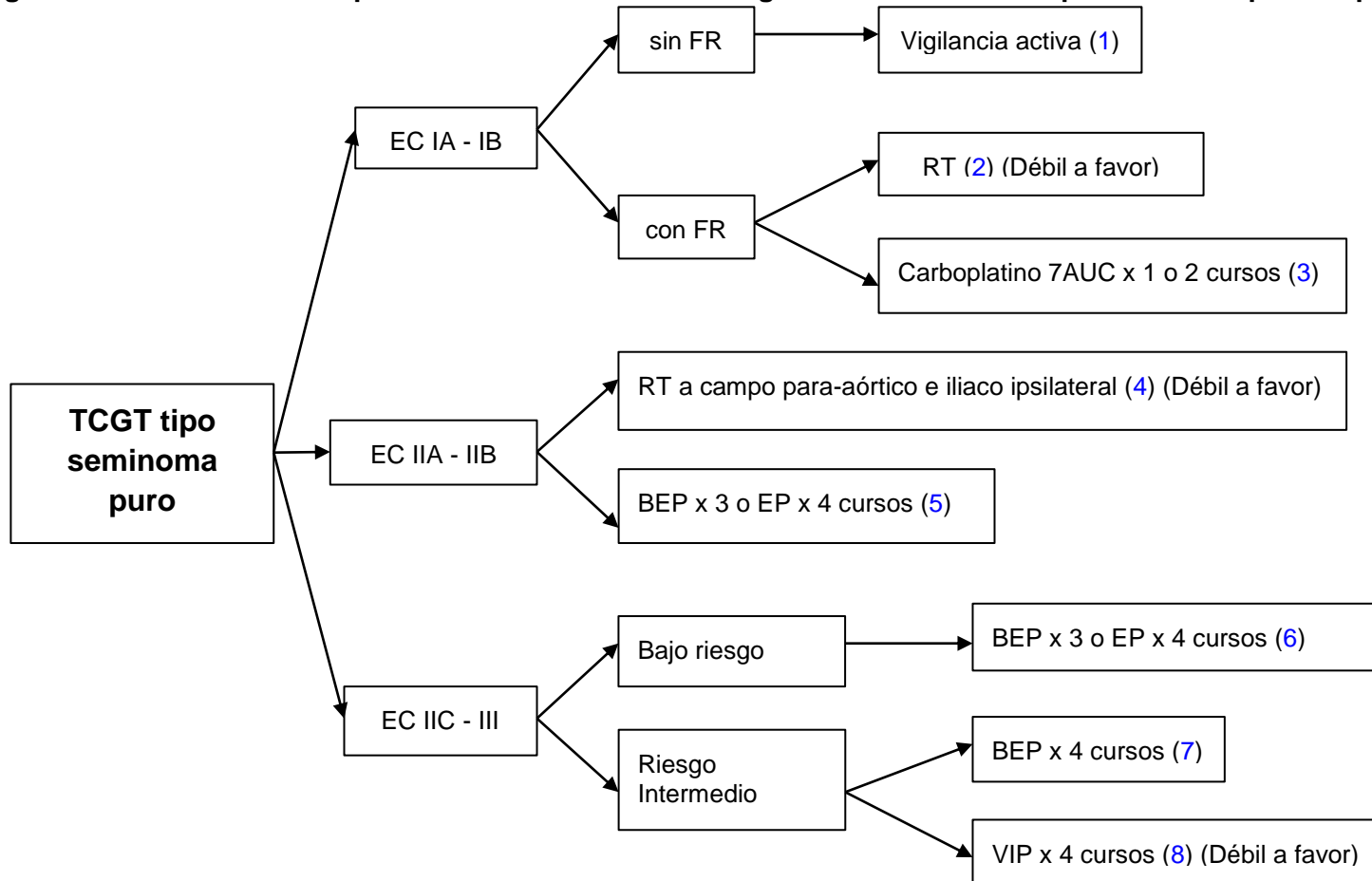
7.9 Criterios de referencia y contrareferencia

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 (253).

Oncosalud es una clínica de alta especialidad oncológica en promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación así como una gran capacidad resolutoria 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.

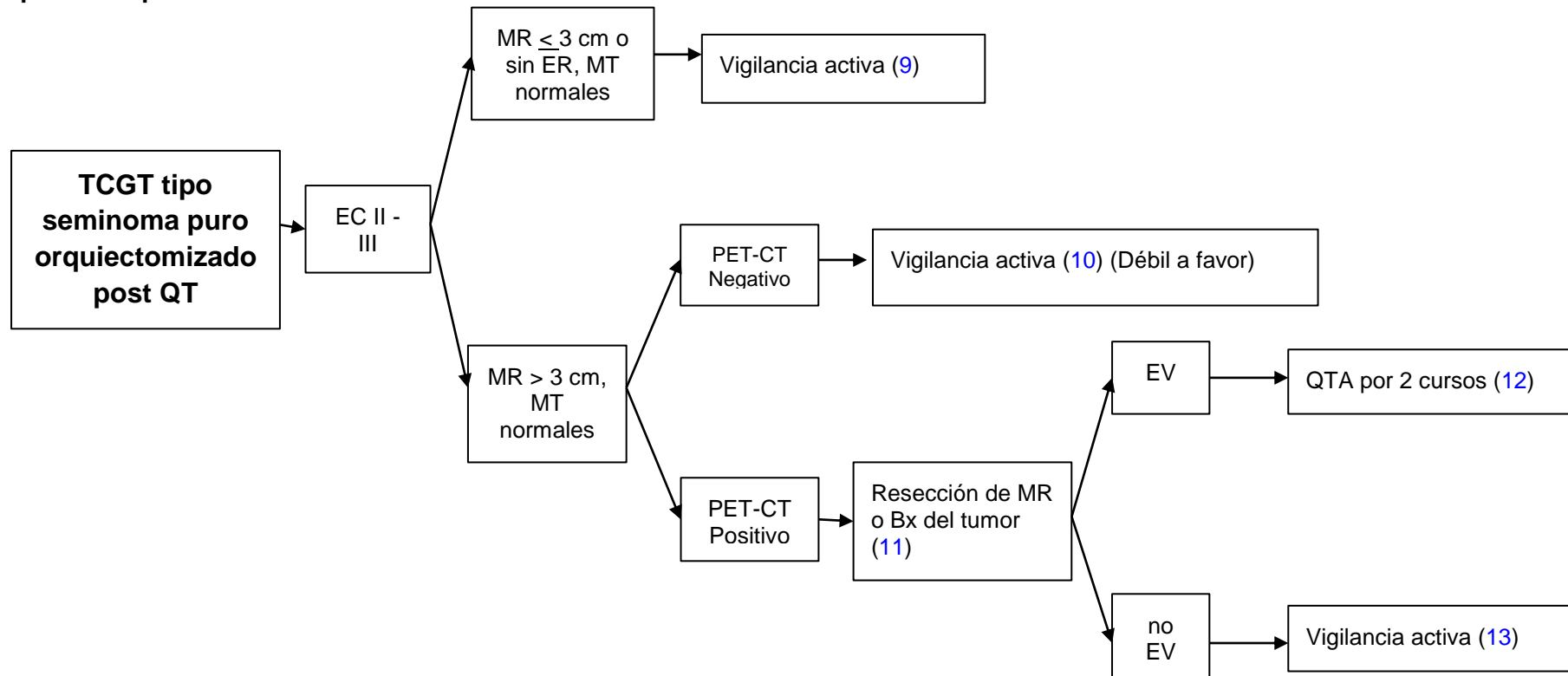
7.10 Algoritmos de Manejo del Tumor de células germinales testicular

Algoritmo Nº 1: Tratamiento primario del Tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro orquiectomizado



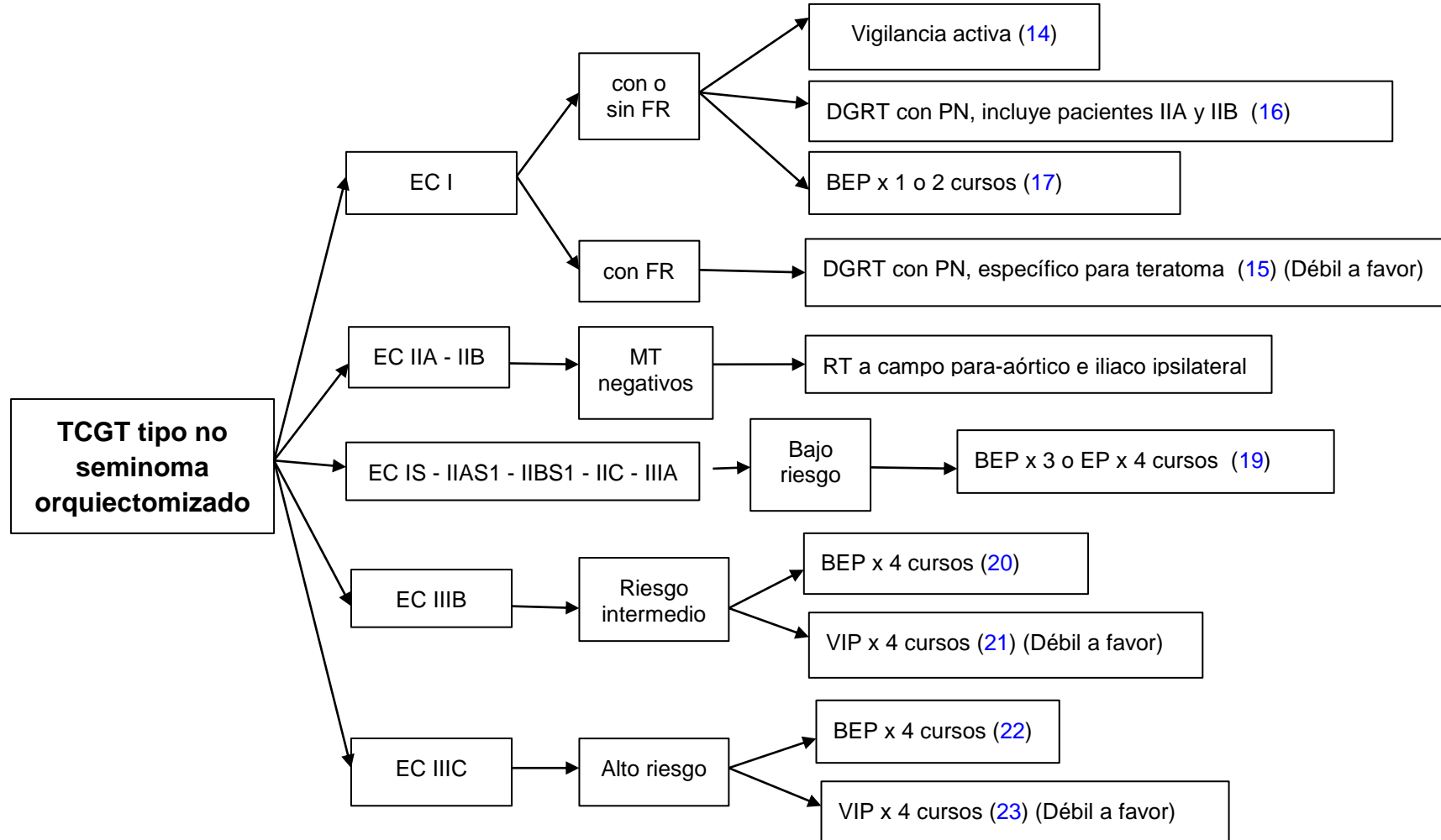
FR: factores de riesgo. Las recomendaciones se amplían en el apartado Nº 7.7.2, sección A. Acápites i. Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla **Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia**

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



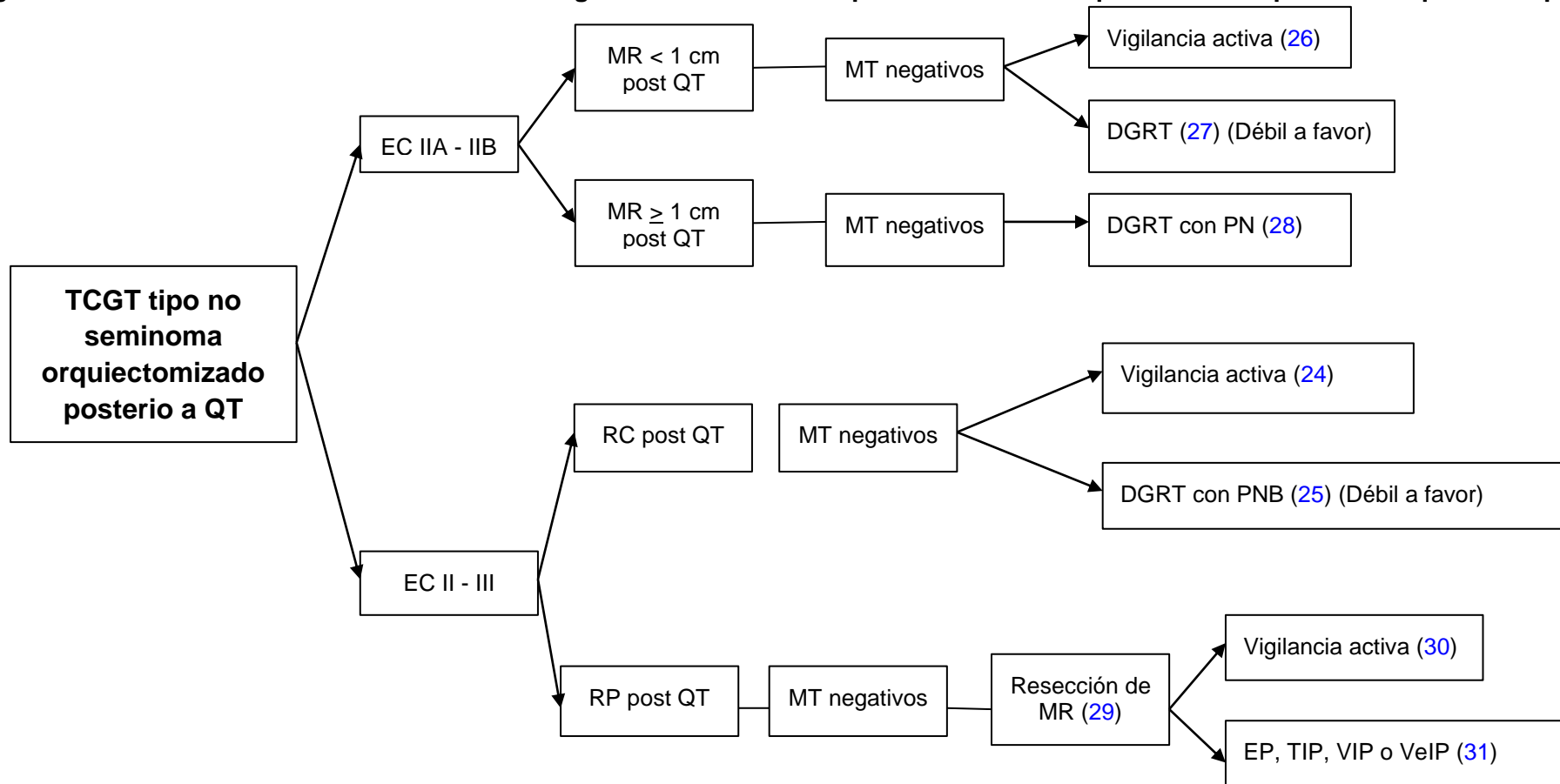
QT: Quimioterapia. QTA: Quimioterapia adyuvante. MR: Masa residual. ER: Enfermedad residual. MT: AFP, b-HCG. Bx: Biopsia. Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.7.2, sección A. Acápites ii. Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario. En paréntesis 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



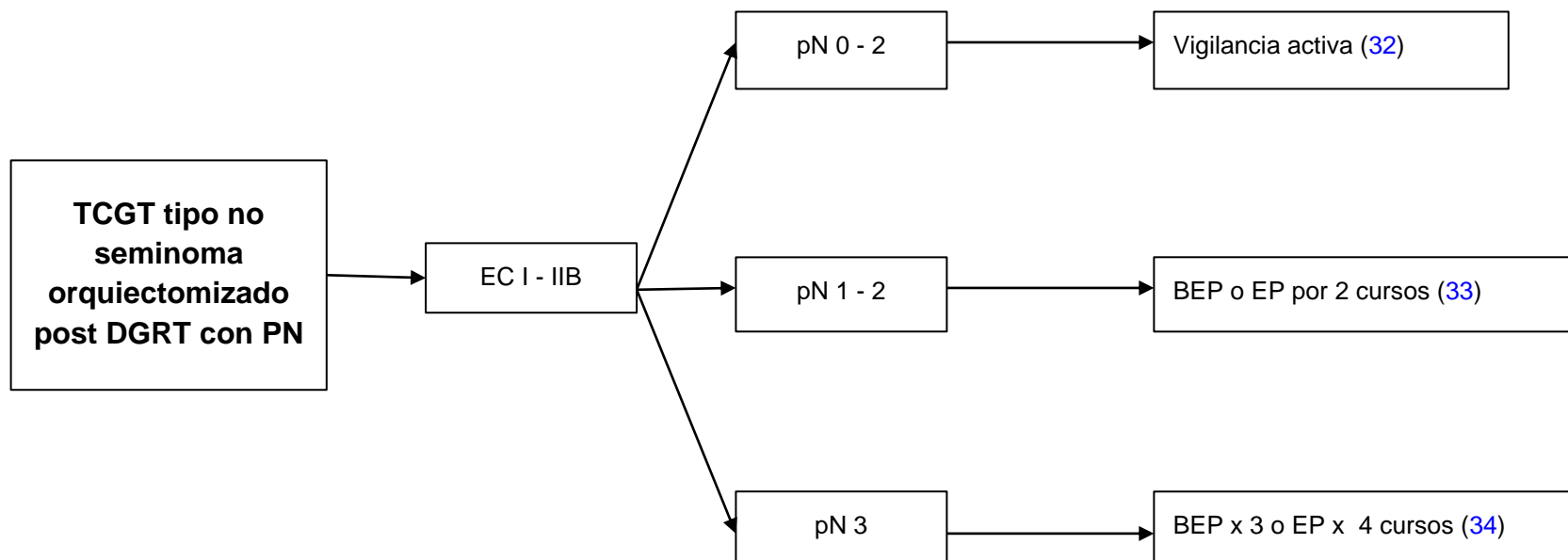
FR: factores de riesgo. DGRT: Disección ganglionar retroperitoneal. PN: Preservación nerviosa. MT: marcadores negativos. Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.7.2, sección B. Acápite i. Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario. En paréntesis se 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



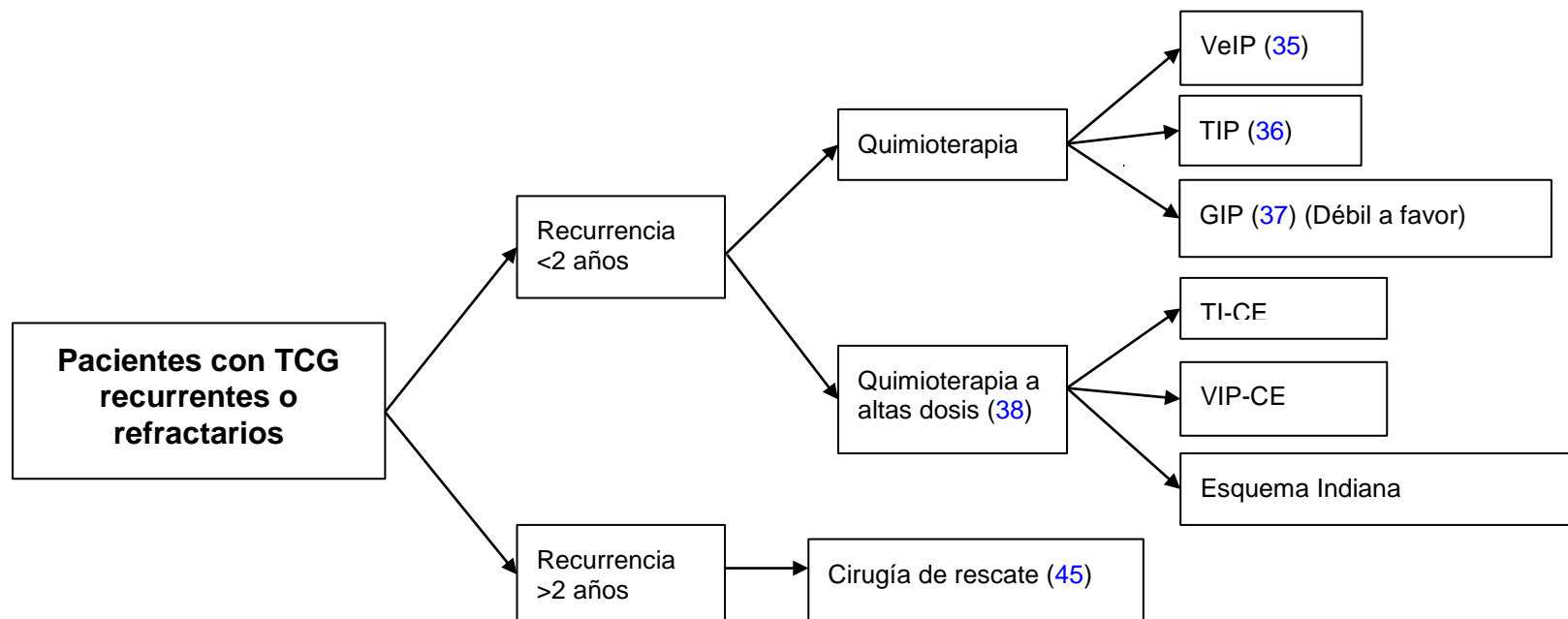
DGRT: Disección ganglionar retroperitoneal. PN: Preservación nerviosa bilateral. RC: respuesta completa. RP: Respuesta parcial. MT: marcadores tumorales. Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.7.2, sección B. Acápites ii. Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario. En los 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.



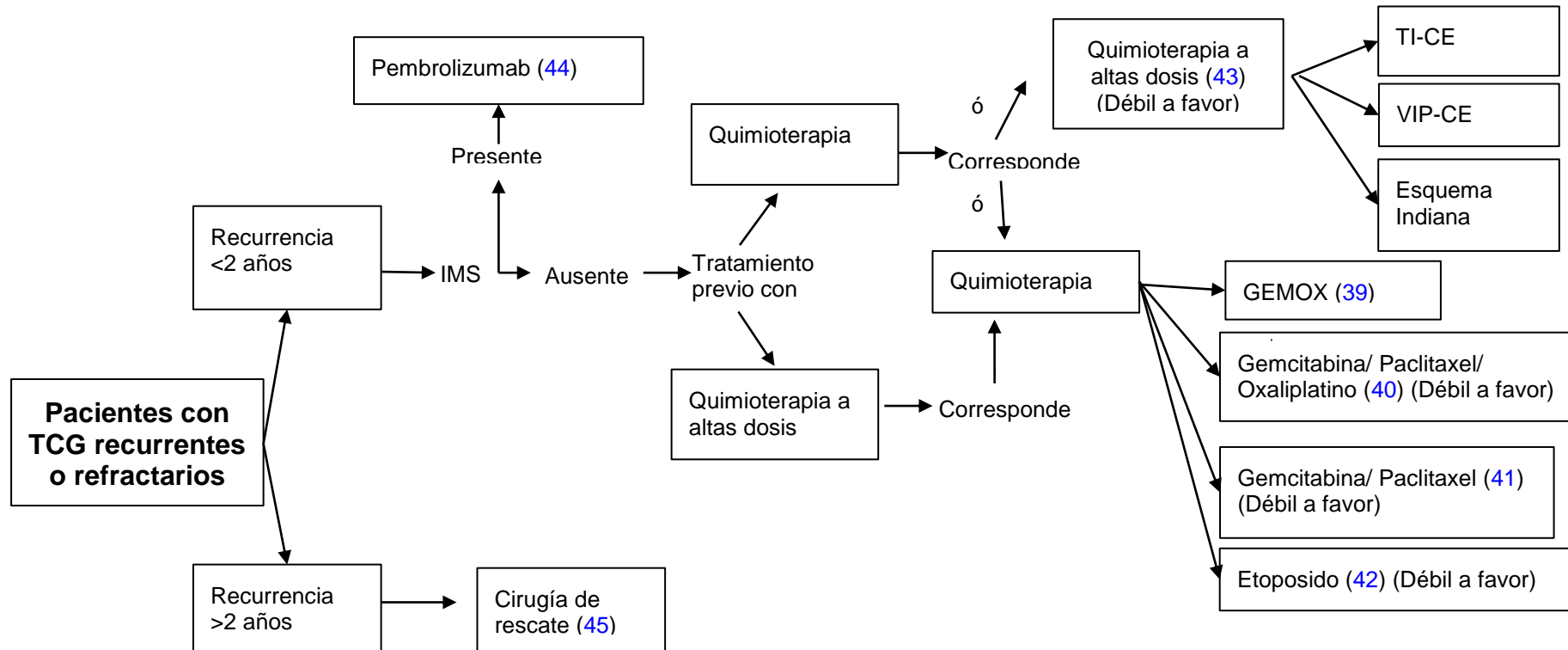
DGRT: Disección ganglionar retroperitoneal. PN: Preservación nerviosa. Las recomendaciones se amplían en el apartado [N° 7.7.2, sección B. Acápites iii](#). Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según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

Algoritmo N° 6: Segunda línea de tratamiento en Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario



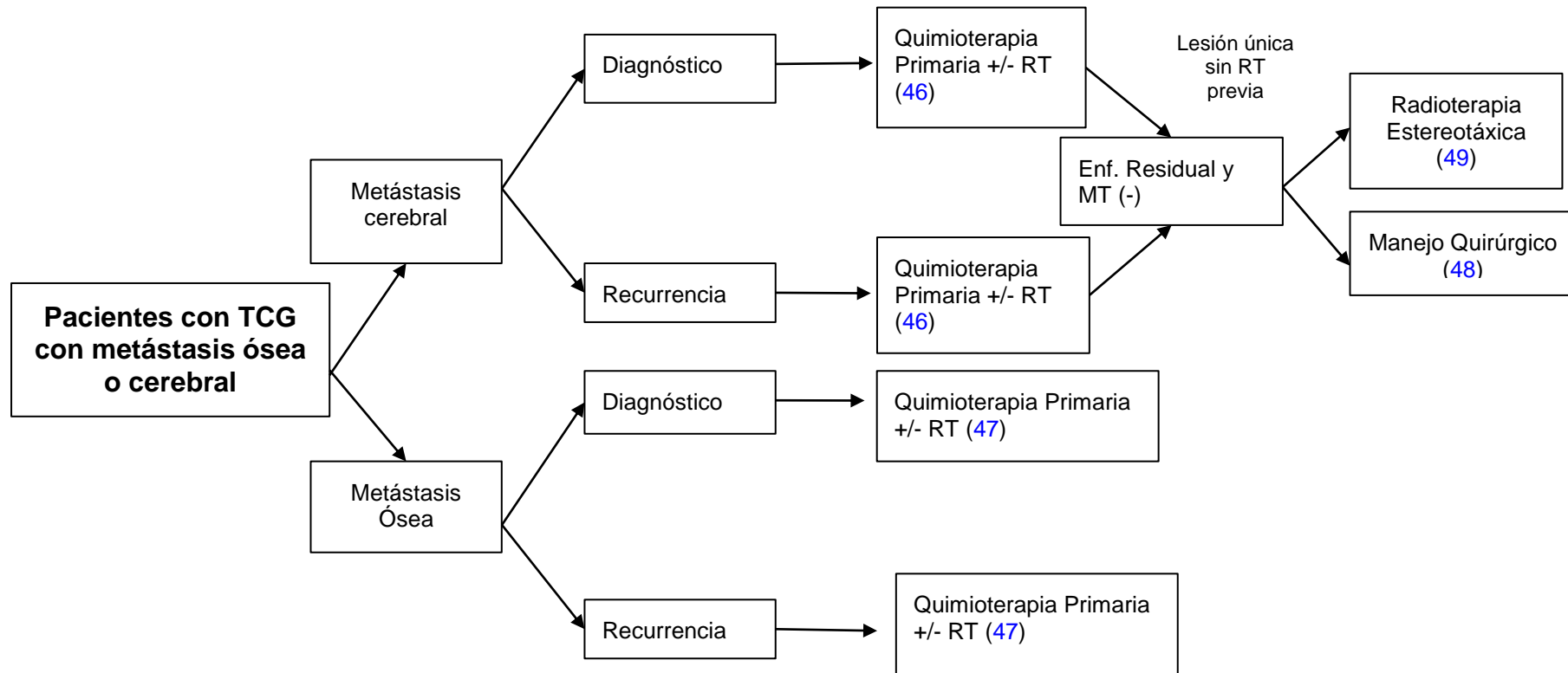
Las recomendaciones se amplían en el apartado [N° 7.7.2, sección C. i.](#) Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla **Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia**

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



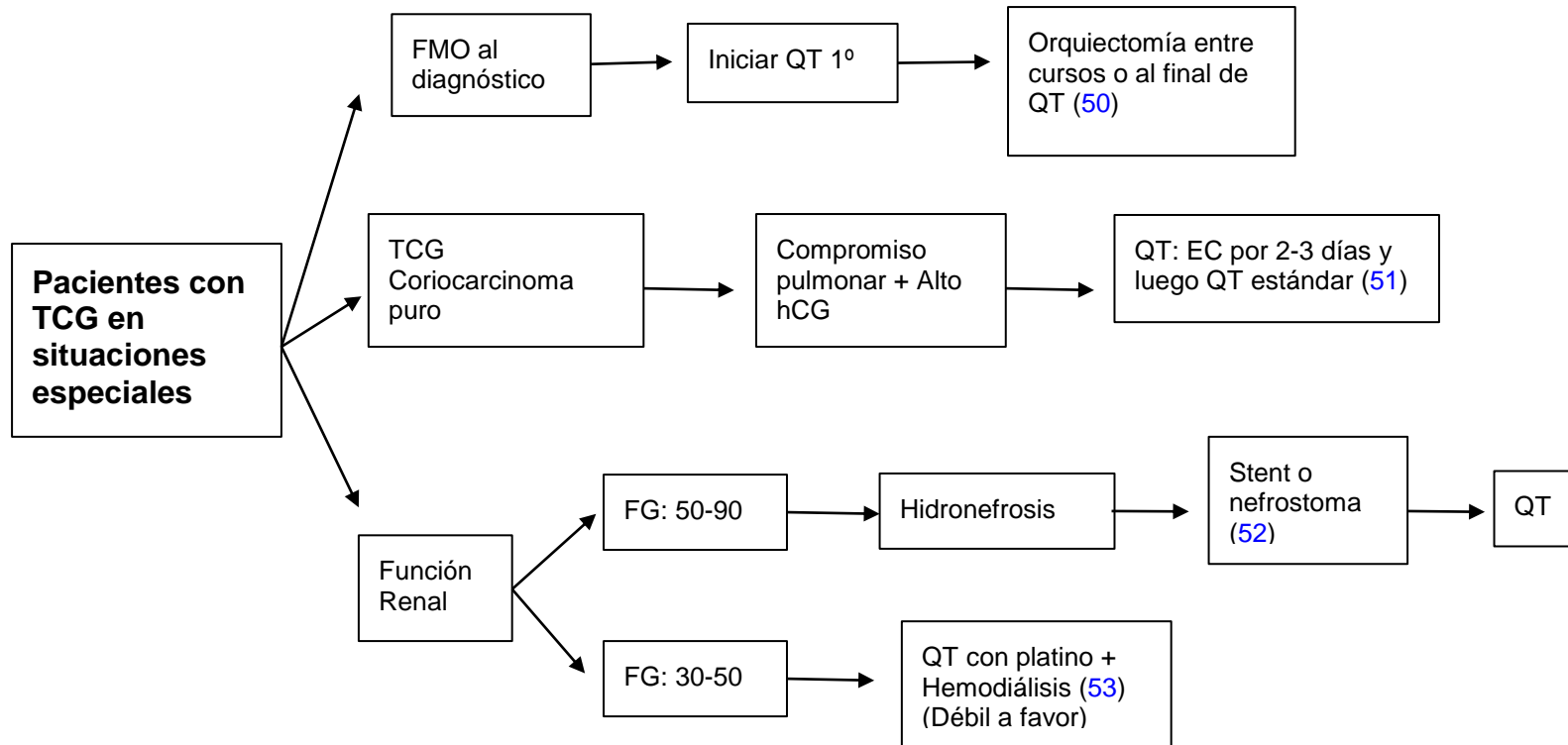
IMS: Inestabilidad Microsatelital. Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.7.2, sección C. ii. Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla **Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia**

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**

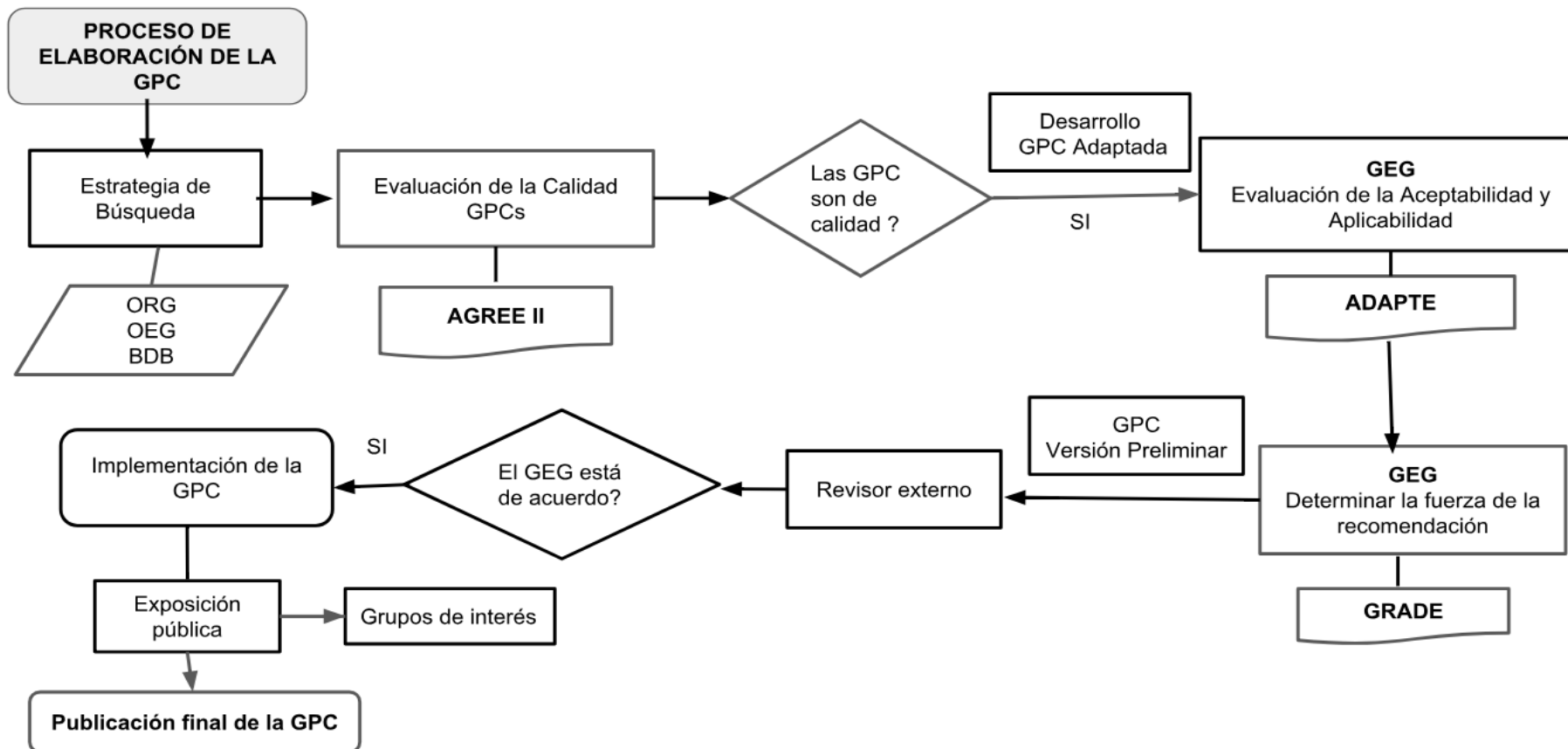
Algoritmo N° 9: Manejo del tumor de células germinales testicular en situaciones especiales.



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
<p>Bases de datos</p>	<p>Pubmed/Medline</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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, Fossá 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. 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. 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. 5. Spanish Germ Cell Cancer Group and the Spanish Oncology Genitourinary Group. Consensus Recommendations from the Spanish Germ Cell Cancer

		<p>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.</p> <p>6. Testicular germ cell tumours. Alberta Health Service. Date: Effective March 2016.</p> <p>7. Testicular Cancer Version 1.NCCN. 2019 (October 22,2018).</p>
	<p>Tripdatabase</p>	<p>1. Murez T, Fléchon A, Savoie PH, Rocher L, Camparo P, Morel-Journel 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.</p> <p>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.</p> <p>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: 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</p>

		<p>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 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.</p>
--	--	--

		<p>PubMed PMID: 24485289.</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <i>Ann Oncol.</i> 2013 Oct;24 Suppl 6:vi125-32. doi: 10.1093/annonc/mdt304. PubMed PMID: 24078656. 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. <i>European Association of Urology</i>]. <i>Actas Urol Esp.</i> 2012 Mar;36(3):127-45. doi: 10.1016/j.acuro.2011.06.017. Epub 2011 Dec 20. Spanish. PubMed PMID: 22188753. 12. Aparicio J, Sastre J, Germà JR, Isla D. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of testicular seminoma (2010). <i>Clin Transl Oncol.</i> 2011 Aug;13(8):560-4. doi: 10.1007/s12094-011-0697-7. PubMed PMID: 21821490. 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. <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. 14. Hartmann M, Krege S, Souchon R, De Santis M, Gillessen S, Cathomas R; Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hodentumore. [Follow-up of testicular germ cell cancer patients: interdisciplinary evidence-based recommendations]. <i>Urologe A.</i> 2011 Jul;50(7):830-5. doi: 10.1007/s00120-011-2556-0. German. PubMed PMID: 21503662. 15. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for testicular cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. <i>Ann Intern Med.</i> 2011 Apr 5;154(7):483-6. doi: 10.7326/0003-4819-154-7-201104050-00006. PubMed PMID: 21464350. 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
--	--	--

		<p>(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 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. J Natl Compr Canc Netw. 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,</p>
--	--	--

		<p>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. Clin Chem. 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. Tumori. 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. Ann Oncol. 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. Ann Oncol. 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). <i>Ann Oncol.</i> 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. <i>J Natl Compr Canc Netw.</i> 2005 Jan;3(1):52-76. PubMed PMID: 19813323.</p> <p>29. Schmoll HJ, Souchon R, Krege 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 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, Pottek 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</p>
--	--	---

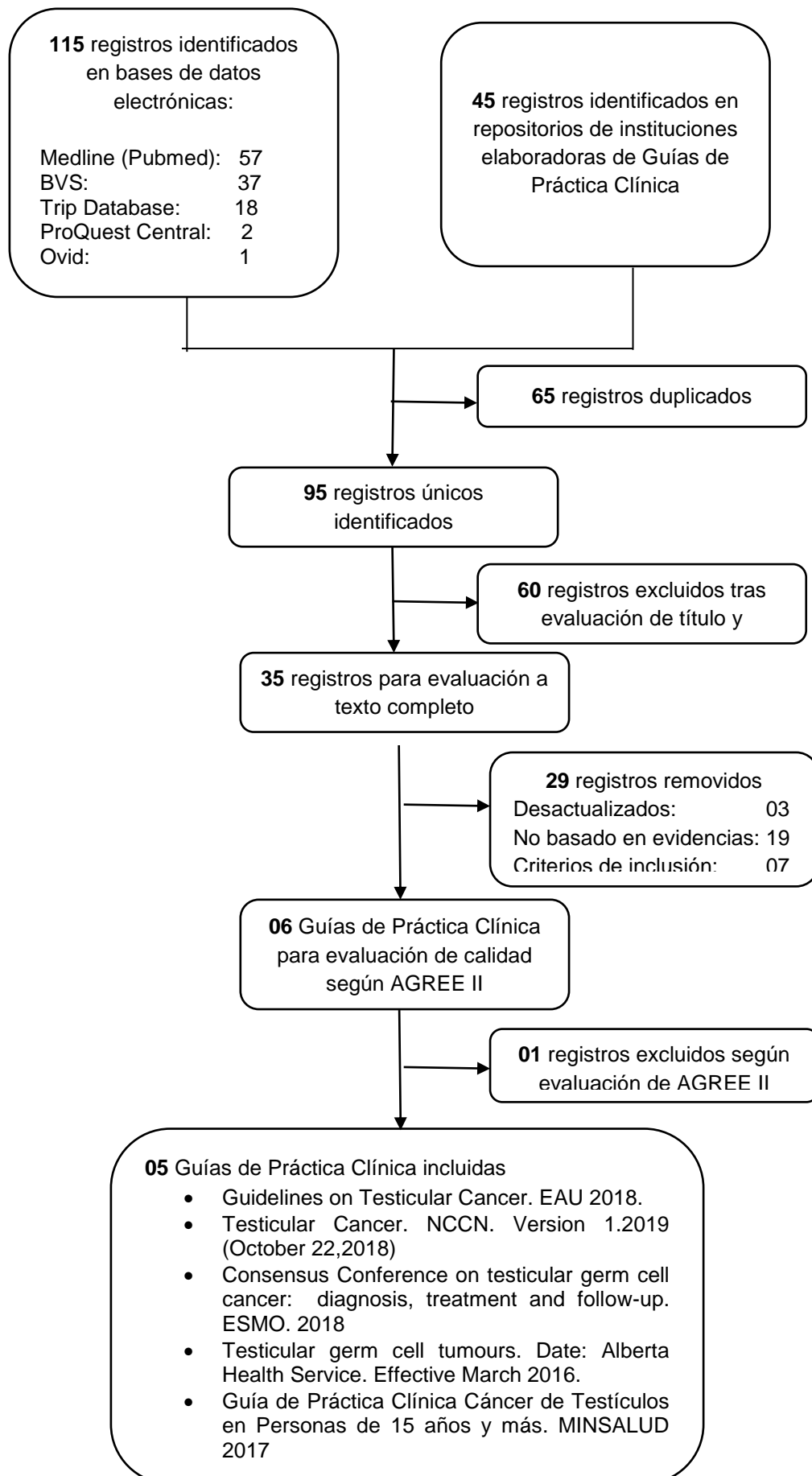
		paratesticular malignancies: a basis for checklists. Cancer Committee, College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med. 1999 Jan;123(1):14-9. PubMed PMID: 9923830.
	OID MEDLINE	1. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP; European Association of Urology. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. Eur Urol. 2011 Aug;60(2):304-19. doi: 10.1016/j.eururo.2011.05.038. Epub 2011 May 25. Review. PubMed PMID: 21632173
	ProQuest Central	1. 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.
	BVS	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. 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.
Repositorios de GPC	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)	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,

		<p>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.</p> <p>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.</p> <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. Winkvist, 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	SI	SI	SI	SI	SI	SI	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	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Se describe el proceso de desarrollo de la guía?	SI	SI	SII	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	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Aplica para evaluación mediante AGREE II	SI	SI	NO	SI	SI	NO	SI	SI
NA: No aplica o No menciona								
<ol style="list-style-type: none"> 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, Fossá S, Germa-Lluch JR, Giannatempo P, Gietema JA, Gillessen 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-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. 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
A.TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES TESTICULAR TIPO SEMINOMA PURO ORQUIECTOMIZADO			
ii. Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo seminoma puro orquiectomizado posterior a quimioterapia			
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, se recomienda resección de la masa residual. (Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, AHS)	1	Se mantiene la recomendación. 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. (Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, AHS)
B.TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES TESTICULAR TIPO NO SEMINOMA ORQUIECTOMIZADO			
i. Tratamiento primario del Tumor de células germinales testicular tipo no seminoma orquiectomizado			
16.	En pacientes con tumor de células germinales testicular teratoma puro EC I, se recomienda disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa. (Nivel de evidencia III, ESMO)	1, 3	Se modificó la recomendación. En pacientes con tumor de células germinales testicular teratoma puro EC I con factores de riesgo, se recomienda disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa. (Nivel de evidencia III, ESMO)

			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)
ii. Tratamiento del Tumor de células germinales testicular tipo no semino orquiectomizado posterior a quimioterapia			
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, se recomienda disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa bilateral como una opción de manejo. (Categoría 2B, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO)	1, 3	<p>Se modificó la recomendación.</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, se recomienda disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa bilateral como una opción de manejo. (Categoría 2B, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO)</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, se recomienda vigilancia activa como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)		<p>Se mantiene la recomendación.</p> <p>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, se recomienda vigilancia activa como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN) (101).</p>
C. TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES TESTICULAR RECURRENTE O REFRACTARIO			
ii. Tercera línea de tratamiento en Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario			

45.	En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, se recomienda tercera línea con Pembrolizumab en tumores con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)		<p>Se mantiene la recomendación.</p> <p>En pacientes con tumor de células germinales testicular recurrente o refractario, se recomienda tercera línea con Pembrolizumab en tumores con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN) (206) (207)</p>
D. MANEJO DEL TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES TESTICULAR CON METÁSTASIS CEREBRAL Y/U ÓSEA			
47	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)	1	<p>Se mantiene la recomendación.</p> <p>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)(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, se recomienda quimioterapia con o sin radioterapia. (Nivel de evidencia III, ESMO)	1,2,3 y 4	<p>Se mantiene la recomendación.</p> <p>En pacientes con tumor de células germinales testicular tipo metastásico óseo, se recomienda quimioterapia con o sin radioterapia. (Nivel de evidencia III, ESMO) (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, se recomienda manejo quirúrgico. (Nivel de evidencia V, ESMO)	1	<p>Se mantiene igual la recomendación.</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, se recomienda manejo quirúrgico. (Nivel de evidencia V, ESMO) (158)</p>

50	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 radioterapia estereotáxica. (Nivel de evidencia V, ESMO)	1	<p>Se modificó la recomendación.</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, se recomienda radioterapia estereotáxica. (Nivel de evidencia V, ESMO) (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>
E. MANEJO DEL TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES TESTICULAR EN SITUACIONES ESPECIALES			
53	En pacientes con tumor de células germinales testicular con insuficiencia renal crónica y FG: 30 - 50 mL/min/1.73m ² , se recomienda quimioterapia basada en sales de platino con hemodiálisis. (Nivel de evidencia V, ESMO)	1	<p>Se mantiene igual la recomendación.</p> <p>En pacientes con tumor de células germinales testicular con insuficiencia renal crónica y FG: 30 - 50 mL/min/1.73m², se recomienda quimioterapia basada en sales de platino con hemodiálisis. (Nivel de evidencia V, ESMO) (218)(219)(218)</p>
<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.</p>			

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
Recomendación N° 22	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)
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
Recomendación N° 38	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)
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"> Recomendaciones puntuales 	
<ul style="list-style-type: none"> Información sobre medidas preventivas 	
<ul style="list-style-type: none"> Recomendaciones sobre cuidado post operatorio 	
<ul style="list-style-type: none"> Definir los tipos de coberturas 	

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

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

Nombre del revisor externo/a: _____

El revisor externo a través de este formulario evaluará:

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?

Totalmente	Bastante	Poco	Nada
------------	----------	------	------

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

Totalmente	Bastante	Poco	Nada
------------	----------	------	------

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

Totalmente	Bastante	Poco	Nada
------------	----------	------	------

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

Totalmente	Bastante	Poco	Nada
------------	----------	------	------

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

Totalmente	Bastante	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	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

COMENTARIOS GENERALES SOBRE LA GUÍA:

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

2. Alcance y objetivos

3. Metodología

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

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

6. Tema: C. Tumor de células germinales testicular recurrente o refractario

7. Tema: Manejo del Tumor de células germinales testicular con metástasis cerebral y/u òsea

8. Tema: Manejo del Tumor de células germinales testicular en situaciones especiales

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica. Resolución Ministerial 414-2015/MINSA. Septiembre 2015. 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
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. 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. Tang WWC, Kobayashi T, Irie N, Dietmann S, Surani MA. Specification and epigenetic programming of the human germ line. *Nat Rev Genet*. 2016 Oct;17(10):585–600.
 16. Rijlaarsdam MA, Looijenga LHJ. An oncofetal and developmental perspective on testicular germ cell cancer. *Semin Cancer Biol*. 2014 Dec;29:59–74.
 17. Honecker F, Stoop H, Mayer F, Bokemeyer C, Castrillon DH, Lau Y-FC, et al. Germ cell lineage differentiation in non-seminomatous germ cell tumours [Internet]. Vol. 208, *The Journal of Pathology*. 2006. p. 395–400. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/path.1872>
 18. Jong J de, de Jong J, Stoop H, Gillis AJM, van Gorp R, van de Geijn G-J, et al. Differential expression of SOX17 and SOX2 in germ cells and stem cells has biological and clinical implications [Internet]. Vol. 215, *The Journal of Pathology*. 2008. p. 21–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/path.2332>
 19. 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.
 20. Rosen A, Jayram G, Drazer M, Eggener SE. Global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol*. 2011 Aug;60(2):374–9.
 21. Cancer today [Internet]. [cited 2019 Apr 30]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>
 22. Cancer incidence in five continents. Volume IX. IARC Sci Publ. 2008;(160):1–837.
 23. 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;
 24. Gajendran VK, Nguyen M, Ellison LM. Testicular cancer patterns in African-American men. *Urology*. 2005 Sep;66(3):602–5.
 25. 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.
 26. 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.
 27. Batata MA, Chu FC, Hilaris BS, Whitmore WF, Golbey RB. Testicular cancer in cryptorchids. *Cancer*. 1982 Mar 1;49(5):1023–30.
 28. Møller H, Cortes D, Engholm G, Thorup J. Risk of testicular cancer with cryptorchidism and with testicular biopsy: cohort study. *BMJ*. 1998 Sep 12;317(7160):729.
 29. 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.
 30. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B:

Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):106–19.

31. Dieckmann KP, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. *Int J Cancer*. 1999 Dec 10;83(6):815–22.
32. Dieckmann KP, Loy V. Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. *J Clin Oncol*. 1996 Dec;14(12):3126–32.
33. 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.
34. Akre O, Pettersson A, Richiardi L. Risk of contralateral testicular cancer among men with unilaterally undescended testis: A meta analysis. *International Journal of Cancer*. 2009;124(3):687–9.
35. 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.
36. 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.
37. Dieckmann KP, Pichlmeier U. The prevalence of familial testicular cancer: an analysis of two patient populations and a review of the literature. *Cancer*. 1997 Nov 15;80(10):1954–60.
38. Hemminki K, Chen B. Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. *Int J Androl*. 2006 Feb;29(1):205–10.
39. Lutke Holzik MF, Sijmons RH, Sleijfer DT, Sonneveld DJA, Hoekstra-Weebers JEHM, van Echten-Arends J, et al. Syndromic aspects of testicular carcinoma. *Cancer*. 2003 Feb 15;97(4):984–92.
40. Rapley EA, Crockford GP, Teare D, Biggs P, Seal S, Barfoot R, et al. Localization to Xq27 of a susceptibility gene for testicular germ-cell tumours. *Nat Genet*. 2000 Feb;24(2):197–200.
41. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med*. 1997 Jul 24;337(4):242–53.
42. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med*. 2007;357(12):1229–37.
43. Rajpert-De Meyts E. Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update*. 2006 May;12(3):303–23.
44. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471–4.
45. 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>
46. 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>
47. 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.
 48. 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.
 49. Sibert, Sibert, Rives, Rey, Mace, Grise. Semen cryopreservation after orchidectomy in men with testicular cancer. *BJU Int*. 2001;84(9):1038–42.
 50. 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.
 51. Peyret C. Tumeurs du testicule. Synthèse et recommandations en onco-urologie. *Prog Urol*. 1993;2(2):60–4.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
 56. 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.
 57. Friedman T, Miller TT. MR Imaging and Ultrasound Correlation of Hip Pathologic Conditions. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2013;21(1):183–94.
 58. Toren PJ, Roberts M, Lecker I, Grober ED, Jarvi K, Lo KC. Small incidentally discovered testicular masses in infertile men--is active surveillance the new standard of care? *J Urol*. 2010 Apr;183(4):1373–7.
 59. 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.
 60. 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.
 61. Nicolai N, Pizzocaro G. A Surveillance Study of Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors of the Testis. *J Urol*. 1995;1045–9.

62. Peller P, Subramaniam R, Guermazi A. PET-CT and PET-MRI in Oncology: A Practical Guide. Springer Science & Business Media; 2012. 435 p.
63. De Santis M, Bokemeyer C, Becherer A, Stoiber F, Oechsle K, Kletter K, et al. Predictive Impact of 2-18Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose Positron Emission Tomography for Residual Postchemotherapy Masses in Patients With Bulky Seminoma. *J Clin Oncol.* 2001;19(17):3740–4.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.

75. Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevi 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.
76. Lorch A, Bascoul-Mollevi 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.
77. Jones RH, Vasey PA. Part I: testicular cancer--management of early disease. *Lancet Oncol.* 2003 Dec;4(12):730–7.
78. 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.
79. Giguere JK, Stablein DM, Spaulding JT, McLeod DG, Paulson DF, Weiss RB. The clinical significance of unconventional orchiectomy approaches in testicular cancer: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. *J Urol.* 1988 Jun;139(6):1225–8.
80. Capelouto CC, Clark PE, Ransil BJ, Loughlin KR. A review of scrotal violation in testicular cancer: is adjuvant local therapy necessary? *J Urol.* 1995 Mar;153(3 Pt 2):981–5.
81. 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.
82. Yossepowitch O, Baniel J. Role of organ-sparing surgery in germ cell tumors of the testis. *Urology.* 2004 Mar;63(3):421–7.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. Leman ES, Gonzalgo ML. Prognostic features and markers for testicular cancer

management. *Indian J Urol.* 2010 Jan;26(1):76–81.

90. Yilmaz A, Cheng T, Zhang J, Trpkov K. Testicular hilum and vascular invasion predict advanced clinical stage in nonseminomatous germ cell tumors. *Mod Pathol.* 2013 Apr;26(4):579–86.
91. Trevino KE, Esmaeili-Shandiz A, Saeed O, Xu H, Ulbright TM, Idrees MT. Pathological risk factors for higher clinical stage in testicular seminomas. *Histopathology.* 2018 Nov;73(5):741–7.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Heidenreich A, Moul JW, McLeod DG, Mostofi FK, Engelmann UH. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in mature teratoma of the testis. *J Urol.* 1997 Jan;157(1):160–3.
98. 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.
99. Herr HW, Bar-Chama N, O'Sullivan M, Sogani PC. Paternity in men with stage I testis tumors on surveillance. *J Clin Oncol.* 1998 Feb;16(2):733–4.
100. Carver BS, Shayegan B, Eggener S, Stasi J, Motzer RJ, Bosl GJ, et al. Incidence of metastatic nonseminomatous germ cell tumor outside the boundaries of a modified postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 1;25(28):4365–9.
101. 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.

102. 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.
103. Schmidt AH, Høyer M, Jensen BFS, Agerbaek M. Limited post-chemotherapy retroperitoneal resection of residual tumour in non-seminomatous testicular cancer: complications, outcome and quality of life. *Acta Oncol*. 2018 Aug;57(8):1084–93.
104. Riggs SB, Burgess EF, Gaston KE, Merwarth CA, Raghavan D. Postchemotherapy surgery for germ cell tumors--what have we learned in 35 years? *Oncologist*. 2014 May;19(5):498–506.
105. Jing B, Wallace S, Zornoza J. Metastases to retroperitoneal and pelvic lymph nodes: computed tomography and lymphangiography. *Radiol Clin North Am*. 1982 Sep;20(3):511–30.
106. Taberero J, Paz-Ares L, Salazar R, Lianes P, Guerra J, Borrás J, et al. Incidence of contralateral germ cell testicular tumors in South Europe: report of the experience at 2 Spanish university hospitals and review of the literature. *J Urol*. 2004 Jan;171(1):164–7.
107. Dieckmann K-P, Wilken S, Loy V, Matthies C, Kleinschmidt K, Bedke J, et al. Treatment of testicular intraepithelial neoplasia (intratubular germ cell neoplasia unspecified) with local radiotherapy or with platinum-based chemotherapy: a survey of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol*. 2013 May;24(5):1332–7.
108. Boctor ZN, Kurohara SS, Badib AO, Murphy GP. Current results from therapy of testicular tumors. *Cancer*. 1969 Nov;24(5):870–5.
109. 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.
110. Bruns F, Bremer M, Meyer A, Karstens JH. Adjuvant radiotherapy in stage I seminoma: Is there a role for further reduction of treatment volume? [Internet]. Vol. 44, *Acta Oncologica*. 2005. p. 142–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/02841860510029581>
111. Fossa SD, Horwich A, Russell JM, Roberts JT, Cullen MH, Hodson NJ, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial. *J Clin Oncol*. 1999;17(4):1146–1146.
112. Wilder RB, Buyyounouski MK, Efsthathiou JA, Beard CJ. Radiotherapy treatment planning for testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jul 15;83(4):e445–52.
113. 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.
114. 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.
115. 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.

116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. Dieckmann K-P, Dralle-Filiz I, Matthies C, Heinzelbecker 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.
122. Aparicio J, Germà JR, García del Muro X, Maroto P, Arranz JA, Sáenz A, et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8717–23.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.

129. 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.
130. 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*Biography*Physics.* 1997;39(2):321–6.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. de Wit R. Refining the optimal chemotherapy regimen in good prognosis germ cell cancer: interpretation of the current body of knowledge. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 1;25(28):4346–9.
139. Thibault C, Fizazi K, Barrios D, Massard C, Albiges L, Baumert H, et al. Compliance with guidelines and correlation with outcome in patients with advanced germ-cell tumours. *Eur J Cancer.* 2014 May;50(7):1284–90.

140. Beyer J, Bokemeyer C. Chemotherapy for germ cell cancer. *Urologe A* [Internet]. 2004; Available from: <https://europepmc.org/abstract/med/15592707>
141. 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.
142. Jones RH, Vasey PA. Part II: testicular cancer--management of advanced disease. *Lancet Oncol*. 2003 Dec;4(12):738–47.
143. 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.
144. 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
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
 153. 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.
 154. 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.
 155. 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.
 156. 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.
 157. 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.
 158. 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.
 159. 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.
 160. 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.
 161. 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.
 162. 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.
 163. Morrison RS, Meier DE. Clinical practice. Palliative care. *N Engl J Med.* 2004 Jun 17;350(25):2582–90.
 164. 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>
165. 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: [http://dx.doi.org/10.1016/s0084-4071\(08\)70155-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0084-4071(08)70155-6)
 166. 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>
 167. Garmezzy B, Pagliaro LC. Choosing treatment for stage I seminoma: who should get what? *Oncology* . 2009 Aug;23(9):753, 759.
 168. 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>
 169. 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>
 170. 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>
 171. 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.
 172. 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.
 173. Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, Caldarella C, Bertagna F, Giovannella 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.
 174. 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>
 175. 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.
 176. 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.
177. 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.
 178. 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.
 179. 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.
 180. 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>
 181. 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>
 182. Giannatempo P, Pond GR, Sonpavde G, Albany C, Loriot 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.
 183. Nicolai N, Miceli R, Necchi A, BIASONI 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.
 184. 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>
 185. 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.
 186. 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.
 187. 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.
 188. Ravi P, Gray KP, O'Donnell EK, Sweeney CJ. A meta-analysis of patient outcomes with subcentimeter disease after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ

cell tumor. *Ann Oncol.* 2014 Feb;25(2):331–8.

189. 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.
190. 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.
191. 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>
192. 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.
193. 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.
194. 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.
195. 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.
196. 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.
197. 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.
198. 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.
199. 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.
200. 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.

201. 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.
202. 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.
203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2509–20.
207. 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. *Ann Oncol*. 2018 Jan 1;29(1):209–14.
208. 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.
209. 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.
210. 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.
211. 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.
212. 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.
213. 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.
214. 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.
215. 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.
 216. 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.
 217. 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.
 218. 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.
 219. 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.
 220. 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.
 221. 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.
 222. 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.
 223. Jules-Elysee K, White DA. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin Chest Med.* 1990 Mar;11(1):1–20.
 224. 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.
 225. 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.
 226. Jensen JL, Goel R, Venner PM. The effect of corticosteroid administration on bleomycin lung toxicity. *Cancer.* 1990 Mar 15;65(6):1291–7.
 227. Comis RL. Detecting bleomycin pulmonary toxicity: a continued conundrum. *J Clin Oncol.* 1990 May;8(5):765–7.
 228. 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.

229. 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.
230. 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.
231. 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.
232. 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.
233. 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.
234. Fosså SD, Theodorsen L, Norman N, Aabyholm T. Recovery of impaired pretreatment spermatogenesis in testicular cancer. *Fertil Steril.* 1990 Sep;54(3):493–6.
235. 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.
236. 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.
237. 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.
238. 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.
239. 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.
240. Gizzi M, Oberic L, Massard C, Poterie A, Le Teuff G, Loriot 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.
241. 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.
242. 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.
243. 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.

244. 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.
245. 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.
246. 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>
247. 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.
248. 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.
249. 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.
250. 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.
251. 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.
252. 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.
253. [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