

TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES

<i>Autor</i>	Dr. Joaquín González González
<i>Colaboradores</i>	Dr. Jorge L. Soriano García, Dra. Mayté Lima Pérez, Dra. Bárbara Mulen Nápoles, Dr. Roberto Rodríguez López, Lic. Laura A. de León Serra, Lic. Marta González Dueñas, Lic. Magdalena Lorenzo Rodríguez, Lic. Luís A. Fuente Crespo, Téc. Ana Artilles Morales, Lic. Elizabeth Ugando García, Lic. Ramón E. Ramírez Román.
<i>Servicio</i>	Oncología clínica
<i>Participan</i>	Oncología, Urología, Cirugía General, Anatomía Patológica, Imagenología, Laboratorio Clínico, Psicología.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de células germinales (TCG) constituyen el tumor maligno más frecuente del hombre joven con un incremento de 100 % de la incidencia cada 20 años. Durante las últimas dos décadas se ha convertido en un "modelo" de cáncer curable. El principal factor para ese alto índice de curabilidad es el hecho de la altísima sensibilidad de las células germinales a una variedad de fármacos citotóxicos, en particular, al *cis-platino*.

Otros aspectos que han sido importantes en el desarrollo de los estándares de tratamiento actuales son: la realización ensayos clínicos prospectivos bien diseñados y ejecutados que responden a preguntas altamente relevantes del manejo quirúrgico, radiante y quimioterápico, así como la integración del manejo interdisciplinario en el tratamiento e investigación de estos pacientes. De ahí, que exista un gran cuerpo de evidencia científica que permite a los médicos y pacientes seleccionar diferentes tratamientos, los cuales pueden ofrecer la mejor opción curativa, con la menor toxicidad posible.

Los TCG son una enfermedad rara, que necesitan de un tratamiento altamente especializado. Los pacientes aún en etapas avanzadas pueden obtener su curación si se benefician de la experiencia de un equipo de trabajo altamente entrenado, con un volumen de pacientes óptimo que generen una competencia y desempeño adecuados.

OBJETIVOS

Principal

- Incrementar las tasas de supervivencia y control del tumor de células germinales en nuestra institución.

Secundarios

- Proporcionar la terapéutica disponible basada en evidencias científicas que sea la más conveniente para el paciente y los proveedores de salud.
- Lograr reducir las complicaciones de los tratamientos oncoespecíficos a través de medidas de intervención.
- Promover la ejecución de trabajos de investigación que profundicen en la caracterización de esta enfermedad, así como en la evaluación de nuevos fármacos que incrementen las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad.

DESARROLLO

Universo

Pacientes con tumor de células germinales que se diagnostiquen y sean tratados en nuestro centro.

Procedencia de los pacientes

Pacientes con tumor de células germinales que acuden a la consulta externa del HHA y luego son remitidos a las consultas de cirugía, medicina interna, urología u oncología para la atención de este tipo de enfermedad.

Criterios de admisibilidad

Todo paciente con diagnóstico de TCG que se atienda en el HHA.

Criterios diagnósticos

- **Anamnesis**
 - ⊕ **APF**: no existen evidencias fuertes al respecto.
 - ⊕ **APP** de tumor maligno testicular previo (1-2 % de los pacientes desarrollan un segundo primario), criptorquidia (20-40 veces más riesgo), síndrome de Klinefelter (10 veces más riesgo de TCG extragonadal, fundamentalmente de localización mediastinal).
 - ⊕ **Sintomatología actual**: masa escrotal indolora, dolor lumbar bajo (cuando hay adenopatías retroperitoneales); si el compromiso ganglionar retroperitoneal es extenso y voluminoso puede presentarse además, dolor abdominal, náusea, vómitos y constipación. Si la enfermedad es diseminada, la sintomatología dependerá de los sitios tomados; por ejemplo:
 - Adenopatías mediastinales: dolor torácico o tos;
 - Pulmones: disnea, tos, hemoptisis
 - Infrecuentes: síntomas asociados a metástasis del SNC o dolor óseo por metástasis óseas.

- **Examen físico**

- ⊕ Tumor palpable en la bolsa escrotal, indoloro, que no puede ser independizada del testículo (en 20 % de los pacientes presenta un hidrocele asociado)
- ⊕ Ginecomastia (usualmente bilateral).
- ⊕ Adenopatía supraclavicular (en enfermedad diseminada).
- ⊕ Si presencia de adenopatías inguinales, se debe haber realizado manipulación iatrogénica del escroto.

- **Exámenes complementarios**

- ⊕ Hemograma y hemoquímica (función renal y hepática).
- ⊕ Marcadores tumorales: α -feto proteína (AFP), β -gonadotrofina coriónica (β -HCG) en seminoma y no seminoma + LDH en enfermedad avanzada.
- ⊕ Imágenes: obligatorias:
 - **USD testicular** (transductor 7,5 MHz): puede diferenciar masa testicular de la extra-testicular. Una masa tumoral intra-testicular es maligna en 95 % de los casos.
 - **TC abdomen y pelvis** (contrastadas): provee información importantísima sobre los ganglios retroperitoneales. Habitualmente son tomados ipsilateralmente al sitio del tumor testicular primario. Si tumor retro-peritoneal primario, se observa como una masa tumoral en la línea media.
 - **Rx de tórax**, para descartar metástasis groseras por encima del diafragma
 - **TC tórax contrastada**: solo en pacientes con Rx tórax normal, para descartar metástasis ocultas en pulmón o mediastino.
 - **RMN de tórax y abdomen**: solo si existen contraindicaciones para realizar TAC contrastadas de esas localizaciones.
 - **RMN de SNC** solo en enfermedad avanzada en pacientes con índice pronóstico intermedio o bajo o existen síntomas de compromiso SNC.
 - **Gammagrafía de huesos**: solo si fosfatasa alcalina elevada o síntomas

- Laboratorio de hormonas

- ⊕ Testosterona total, LH, FSH y espermograma

De 70-90 % de los TCG son primarios de testículo, mientras que 10-30 % son extragonadales (retroperitoneo, mediastino, glándula pineal)

- **Biopsia**: la confirmación histológica es **obligatoria**, pero la biopsia testicular

de una lesión sospechosa no es recomendada. *Las **biopsias o incisiones trans-escrotales no deben ser realizadas***, ya que provocan un drenaje linfático aberrante. La masa testicular solo podrá obtenerse a través de una orquiectomía por vía inguinal. El reporte histológico se realizará acorde a la clasificación OMS.

Clasificación de la OMS de TCG testiculares

⊞ Tumores de un solo tipo histológico

- Seminoma
- Seminoma espermatocítico
- Carcinoma embrionario
- Poliembriona
- Teratoma
 - ✧ Maduro
 - ✧ Inmaduro
 - ✧ Con transformación maligna
- Tumor de senos endodérmicos
- Coriocarcinoma

⊞ Tumores de más de un solo tipo histológico

- Carcinoma embrionario con teratoma (Teratocarcinoma)
- Coriocarcinoma y otros tipos
- Otras combinaciones

Requerimientos de los reportes de biopsias e informes de TC para el estadiamiento de los pacientes con TCG

Estudio	TCG de testículo u ovario	Tumores de CG extra gonadales
TC de abdomen y pelvis	<i>Si ganglios aumentados</i> <ul style="list-style-type: none"> •Número de ganglios •Localización •Repercusión en otros órganos •Tamaño de los ganglios •Estructuras que involucran •Otras alteraciones estructurales 	<i>Si ganglios aumentados</i> <ul style="list-style-type: none"> •Número de ganglios •Localización •Repercusión en otros órganos •Tamaño de los ganglios •Estructuras que involucran •Otras alteraciones estructurales
TC tórax	<i>Ganglios mediastino aumentados</i> <ul style="list-style-type: none"> •Número de ganglios •Localización •Repercusión en otros órganos •Tamaño de los ganglios •Estructuras que involucran •Otras alteraciones estructurales 	<i>Tumor primario</i> <ul style="list-style-type: none"> •Tamaño •Localización •Necrosis •Estructura que involucra •Repercusión otra estructura •Otras alteraciones estructurales

Reporte histopatológico del tumor testicular		
Localización	Tamaño tumoral	Multiplicidad
Extensión del tumor		Tipo histológico
• Rete de testi ()	• En seminoma presencia de sincitiotrofoblasto ()	
• Túnica albugínea ()	• Tumor pluriforme (describir cada componente individual)	
• Túnica vaginal ()	• Invasión vascular	
• Epidídimo ()	• Neoplasia intratubular	
• Cordón espermático ()		
• Escroto ()		

Estadamiento

Todos los exámenes anteriores son imprescindibles para realizar un adecuado estadamiento. Se utilizará el sistema TNM para clasificar al paciente por estadios y la clasificación por grupos pronósticos del IGCCCG (J Clin Oncol 1997; 15: 594)

Clasificación por Grupos Pronósticos del Grupo Cooperativo Internacional de Tumores de Células Germinales (IGCCCG)

TCG No Seminoma			
Pronóstico	% pacientes	SV 5 años	Características
Bueno	56%	90%	- Tumor testicular o retroperitoneales AFP < 1.000 mg/mL B-HCG < 5000 UI/L LDH < 1.5 x 15 x valor normal - No metástasis viscerales extrapulmon
Intermedio	28%	80%	- Tumor testicular o retroperitoneal AFP 1000-10 000mg/mL B-HCG 5000-50 000 IU/L LDH 1.5 a 10 x valor normal. - No metástasis viscerales extrapulmon
Malo	16%	50%	- T mediastinal con/sin más factores riesgo - Testículo o retroperitoneo - Metástasis vesicales extra pulmonares (hígado, SNC, hueso) - Marcadores - AFP > 10 000 mg/mL - BHCG > 50 000 IU/L - LDH > 10 x valor normal
TCG Seminoma			
Bueno	56%	90%	- Cualquier localización del primario - Cualquier nivel de marcadores - No metástasis viscerales extra pulmonar
Intermedio	28%	80%	- Cualquier localización del primario - Cualquier nivel de marcadores - Metástasis viscerales extra pulmonar

Tratamiento

Generalidades

- Siempre debe realizarse orquiectomía inguinal con ligadura alta del cordón espermático y luego, el tratamiento oncoespecífico que luego se detalla.
- Las pacientes con TCG de ovario se tratarán de igual forma. Las histologías que corresponden a esta categoría son:
 - ⊞ Disgerminoma
 - ⊞ Carcinoma embrionario
 - ⊞ Tumor de senos endodérmicos
 - ⊞ Coriocarcinoma
 - ⊞ Teratoma maduro e inmaduro (grados 1, 2 y 3)
 - ⊞ Tumores mixtos

Tabla 1: Esquemas de quimioterapia utilizados en TCG.

<i>Esquema quimioterapia</i>	<i>Dosis</i>	<i>Vía administración</i>	<i>Modo administrar</i>
BEP (ciclos cada 3 semanas)			
Cisplatino	20 mg/m ² /d	EV (1 h in fusión)	D 1-5
Etopósido (**)	100 mg/m ² /d	EV (1 h infusión)	D 1-5
Bleomicina	30 mg/m ² /d	EV (bolo) o IM	D 1,8,15
EP (ciclos cada 3 semanas)			
Cisplatino	20 mg/m ² /d	EV (1 h infusión)	D 1-5
Etopósido	100 mg/m ² /d	EV (1 h infusión)	D 1-5
Carboplatino (ciclos cada 3 semanas) (**)			
Carboplatino	(AUC 7)	EV (1 h infusión)	D 1-5
(**) Dosis en mg = 7 x (aclaramiento de creatinina en mL/min > 25)			
VeIP (ciclos cada 3 semanas)			
Cisplatino	20 mg/m ² /d	EV (1 h infusión)	D 1-5
Vinblastina	0,11 mg/kg	IV (bolo)	D 1+2
Ifosfamida	1200mg/m ² /d	EV (1 h infusión)*	D 1-5
VIP (PEI) (ciclos cada 3 semanas)			
Cisplatino	20 mg/m ² /d	EV (1 h infusión)	D 1-5
Etopósido	75 mg/m ² /d	EV (1 h infusión)	D 1-5
Ifosfamida	1200mg/m ² /d	EV (1h infusión)*	D 1-5
Carbo VIP (ciclos cada 3 semanas)			
Carboplatino	350 mg/m ² /d	EV (1 h infusión)	D 1
Etopósido	75 mg/m ² /d	IV (1 h infusión)	D 1-5
Ifosfamida	1200mg/m ² /d	IV (1 h infusión)*	D 1-5
TIP (ciclos cada 3 semanas)			
Cisplatino	20mg/m ² /d	IV (1h Inf.)	D 2-6
Paclitaxel	250mg/m ² /d	IV (24h Inf.)	D 1
Ifosfamida	1200mg/m ² /d	IV (1 h infusión)*	D 2-6

(*) + uro-protección del MESNA (**) Reducir dosis a 80 mg/m²/d si RTP previa

SEMINOMA

Estadio 1

- Opción 1: carboplatino (1 ciclo AUC 7) Tasa Recaída: 3-4 %.
- Opción 2: RTP retroperitoneal (20 Gy/10 sesiones) Tasa Recaída: 3-4 %.
- Opción 3: Vigilancia. Tasa de recaída: 20 %.
- Si recurrencia sistémica: quimioterapia con esquema BEP
- Si recurrencia locoregional: radioterapia o quimioterapia con esquema BEP

Estadio IIA (N+ ≤ 2 cm)

- Opción 1: RTP para-aórtica e ilíaca ipsilateral (30 Gy/15 sesiones)

Estadio II-B (N+ ≤ 2-5 cm)

- Opción 1: RTP para-aórtica e ilíaca ipsilateral (36 Gy/18 sesiones)
- Opción 2: quimioterapia con esquema BEP x 3 o EP x4

Estadio III

- Tratar como un no seminoma estadio III de buen pronóstico (Ver más abajo)

NO SEMINOMA

Estadio 1-II-A (con marcadores negativos)

- Opción 1: Quimioterapia con esquema BEP x 2 ciclos
- Opción 2: Vigilancia.
- Opción 3: Linfadenectomía retroperitoneal con conservación de nervios.

Estadio II-A (con marcadores positivos) y estadio II-B

- Opción 1: quimioterapia con esquema BEP x 3 o EP x 4 ciclos. Si tumor residual: realizar resección (± linfadenectomía retroperitoneal) y se repiten los ciclos.

Estadio II-C – III

- **Si buen pronóstico:** quimioterapia con esquema BEP x 3 o EP x 4.
- **Si intermedio o mal pronóstico:** quimioterapia con esquema BEP x 4. (Si contraindicación al bleomicin, realizar esquema con VIP o PEI.
- **Si respuesta completa y marcadores negativos y TAC negativo:**
 - ⊕ Opción 1: vigilancia.
 - ⊕ Opción 2: linfadenectomía retroperitoneal con conservación de nervios.

Si respuesta parcial y marcadores negativos y TAC con masa residual:

- Cirugía exerética de todas las masas.

- Si tumor viable (por AP- >10 % de células tumorales viables): 2 ciclos adicionales de quimioterapia con esquema VIP.
- Si necrosis y/o teratoma: observación.

Si ***progresión o no respuesta***: tratamiento de rescate con esquema VIP/TIP.

TCG recurrentes

- Si no ha recibido quimioterapia: tratar como un estadio III y clasificar según grupos pronósticos (Ver más arriba)
- Si ha recibido quimioterapia : se debe estratificar en dos grupos:

Buen pronóstico

- ⊕ Respuesta completa al primer tratamiento
- ⊕ Primario testicular
- ⊕ Marcadores normales
- ⊕ Poco volumen de la enfermedad
 - Opción 1: cirugía. Debe considerarse si la recurrencia es una lesión única y es una recaída tardía (> 2 años)
 - Opción 2: quimioterapia con esquema VIP/TIP
 - ✧ Si Respuesta completa: vigilancia.
 - ✧ Si recaída: quimioterapia (ver más abajo).
 - ✧ Si No respuesta o progresión:
 - ⊕ Opción 1: quimioterapia a altas dosis.
 - ⊕ Opción 2: ensayo clínico.
 - ⊕ Opción 3: quimioterapia de tercera línea-gemcitabina.
 - ⊕ Opción 4: mejor tratamiento de soporte.

Mal pronóstico

- ⊕ Respuesta incompleta al primer tratamiento
- ⊕ Primario extragonadal
- ⊕ Marcadores elevados
- ⊕ Mucho volumen de la enfermedad
 - Opción 1: ensayo clínico.
 - Opción 2: quimioterapia a altas dosis.
 - Opción 3: quimioterapia de tercera línea-gemcitabina.
- ⊕ Si recaída: tratamiento paliativo: quimioterapia, radioterapia y/o tratamiento de soporte.

Situaciones especiales

- **En pacientes con metástasis cerebrales:** valorar la posibilidad de quimioterapia más radiaciones ionizantes sobre el cerebro y/o resección de masa residual única.
- **En pacientes con neoplasia intratubular de células germinales:** se recomienda la biopsia de testículo en:
 - ⊕ Pacientes de alto riesgo (testículo atrófico y < 30 años)
 - ⊕ Pacientes con TCG extragonadal (antes de la quimio o 6 meses después)

Tratamiento

- ⊕ Opción 1: testículo contra lateral.
 - Deseos de mantener fertilidad: radioterapia 20 Gy (5 Gy/sem).
- ⊕ Opción 2: neoplasia intratubular sin tumor de CG testicular; por ejemplo, biopsia por infertilidad o TCG extragonadal): orquiectomía.
- ⊕ Opción 3: paciente que recibirá quimioterapia (erradica la neoplasia intratubular en 66 % de los pacientes que la presentan por lo que después del tratamiento se debe re-biopsiar).

En pacientes con TCG extragonadales

- Debe seguirse la misma metodología de estudio de los tumores testiculares.
- Si se sospecha un tumor testicular debe explorarse quirúrgicamente el testículo a menos que la enfermedad esté muy avanzada que ponga en peligro la vida del paciente, entonces se inicia tratamiento y se propone la exploración del testículo.
- Si marcadores (β -HCG y AFP) normales, debe obtenerse biopsia del tumor.

Tratamiento:

- ⊕ Quimioterapia con esquema BEP x 4 (si contraindicación al bleomicin, realizar esquema con VIP o PEI).

Si tumor residual

- ⊕ Opción 1:
 - Si marcadores normales: resección.
 - Si tumor viable (por AP- ≤ 10 % células tumorales viables): observar
 - Si necrosis y/o teratoma: observación.
 - Si tumor viable (por AP- $>10\%$ de células tumorales viables): 2 ciclos adicionales de quimioterapia con esquema VIP.
 - Si resección incompleta y tumor viable: quimioterapia de 2da línea.
- ⊕ Opción 2
 - Si marcadores estables (meseta): vigilancia (4-12 semanas)

- Si marcadores estables: resección (resto de conducta, ver opción1)
- Si marcadores se elevan: quimioterapia de segunda línea.
- ⊞ Opción 3: Si marcadores elevados: quimioterapia de segunda línea.

Seguimiento: se recomienda

- Examen físico/interrogatorio: cada 6 semanas en el 1er año. Cada 3 meses durante el 2do año. Cada 6 meses del 3ro hasta el 5to año, luego anual.
- Ofrecer educación sobre la realización del auto-examen de testículo (AET) mensual, para detección de recaída en el testículo contralateral.
- Rx de tórax cada tres meses en los dos primeros años. Cada seis meses del tercero al quinto año, y luego, anual, TAC de abdomen-pelvis cada seis meses en el 1er año y anual hasta 5º año, USD testicular c/3 meses 1er año, c/6 meses del 2º a 5º año, luego anual.
- Realizar marcadores β -HCG, AFP, LDH cada tres meses en el primer año. Cada seis meses del segundo al quinto año, y luego, anual.
- Educación al paciente con respecto a los síntomas de recurrencias.
- Coordinación de cuidados (con otros grupos de trabajo, instituciones, etc.). El paciente debe tener la certeza de que en todo momento podrá consultar con el equipo de asistencia, cualquier inquietud.

IMPORTANTE: Todo paciente diagnosticado y/o tratado en el servicio de Oncología del HHA con diagnóstico de TCG sin paridad deseada se les deberá brindar la posibilidad de remitirlo a la consulta especializada de infertilidad, donde se atenderá la posibilidad de criopreservación del semen para posterior fertilización.

EVALUACIÓN Y CONTROL

Indicadores estructura y procesos	Excelente%	Bueno%	Deficiente %
% pacientes diagnosticados en el centro vistos en Consulta Especializada de TCG	> 95	90-95	<90
% pacientes en edad sexualmente reproductiva remitidos a consulta de infertilidad y trastornos reproductivos secundarios a QTP	> 95	90-95	<90
% pacientes con criterios de TCG que Vistos en Consulta Especializada de TCG antes de 21 días desde la 1ª consulta en el centro.	>90	80-90	<80
% pacientes con TCG con criterios de QTP con esquemas acorde al PA	>95	90-95	<90
% pacientes con TCG Seminoma y criterios RTP con metodología acorde al PA	>90	80-90	<80
% pacientes con marcadores tumorales	>95	90-95	<90

en seguimiento			
% pacientes perdidos de seguimiento	<5	5-10	>10
Indicadores de resultados	Excelente%	Bueno%	Deficiente%
% supervivencia global a 5 años <i>seminoma</i> (según criterios de riesgo)			
Bueno	>85	75-85	<75
Intermedio	>70	60-70	<60
% supervivencia global a 5 años <i>No Seminoma</i> (según criterios de riesgo)			
Bueno	>90	85-90	<85
Intermedio	>80	70-80	<70
Malo	>45	40-45	<40
% supervivencia libre enfermedad a 5 años <i>Seminoma</i> (según criterios riesgo)			
Bueno	>80	75-80	<75
Intermedio	>65	55-65	<55
% supervivencia libre enfermedad a 5 años <i>No Seminoma</i> (según criterios riesgo)			
Bueno	>85	75-85	<75
Intermedio	> 75	65-75	<65
Malo	>40	30-40	<30
Porcentaje tratados con quimioterapia con complicaciones que conlleven a su suspensión	<20	20-30	>30

Información a pacientes y familiares

- Información general sobre el diagnóstico y tratamiento de su enfermedad, así como de los efectos secundarios y secuelas de los tratamientos empleados, así como en la rehabilitación.
- A los pacientes se le deberán realizar diversos procedimientos terapéuticos del tipo farmacológico o no farmacológico, los cuales serán explicados inicialmente o cuando haya que realizar algún cambio en la terapéutica.
- Se le deberá realizar un consentimiento informado por escrito al inicio del tratamiento, sea quirúrgico o quimioterápico (según lo requiera el caso). (Ver Anexo).
- Se confeccionará un folleto o plegable con información para pacientes y familiares sobre medidas de prevención y detección de las complicaciones.

Bibliografía

1. Luna M; Valenzuela-Tamariz J. germ cells tumors of the mediastinum, post mortem findings, Am J Clin Pathol 1976, 65: 450-454.
2. The Royal College of Radiologist Clinical Oncology Network in partnership with Scottish intercollegiate network. (2000) guidelines on the management of adult testicular germ cell tumors. Clin Oncol 2000; 12: S173-S210

3. International germ cell cancer collaborative grup (IGCCCCG) The International germ cell consensus classification: A prognostic factor based staging system for metastatic germ cell cancer. J Clin Oncol 1997; 15: 594-603.
4. European consensus on diagnosis treatment of germ cell cancer. A report of the European germ cell cancer consensus group (EGCCCCG), Annals of Oncology 15: 1377-1399, 2004.
5. International Germ cell cancer collaborative group: International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol. 1997. 15:594-603.
6. Cavalli F y cols. Linee guida per il trattamento delle più frequenti neoplasie maligne. Carcinoma delle testis. 1ra edizione. Bellinzona. 1998. Pp. 31-32.
7. Debono D J, Heilman D K, Einhorn L H, Danohue J P: Decision analysis for avoiding post-chemotherapy surgery in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumours. J Clin Oncol 1997. 15:1455-1464.
8. Culine S, Theodore C, Court B H, Prrin J L, Droz J P: Evaluation of primary standard cisplatin-based chemotherapy for clinical stage II nonseminomatous germ cell tumours of the testis. Br J Urol 1997. 79: 258-262.
9. Jacobsen K D, Olsen D R, Fossa S D: External beam abdominal radiotherapy in patients with seminoma stage I: field type, testicular dose, and spermatogenesis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997. 38:95-102.