



## **MANEJO DE LOS PACIENTES CON TUMOR TESTICULAR DE CÉLULAS GERMINALES NO SEMINOMATOSO ESTADIO CLÍNICO I: COMPARATIVA ENTRE VIGILANCIA ACTIVA, QUIMIOTERAPIA PRIMARIA Y LINFADENECTOMÍA RETROPERITONEAL CON PRESERVACIÓN NERVIOSA**

Axel Heidenreich y David Pfister.

Departamento de Urología. Oncología Urológica. Urología Pediátrica y Trasplante renal.  
RWTH University Aachen. Alemania.

**Resumen.-** Los tumores testiculares de células germinales no seminomatosos (TTCGNS) son altamente curables. Después de la orquiectomía las guías clínicas actuales recomiendan un abordaje adaptado al riesgo utilizando vigilancia activa (VA), linfadenectomía retroperitoneal (LRP) con preservación de nervios y la quimioterapia primaria.

El estadio I se define como marcadores negativos o en descenso conforme a su vida media después de la orquiectomía y estudios de imagen del tórax, abdomen y retroperitoneo negativos. Los TTCGNS estadio clínico I de bajo riesgo se definen por la ausencia de invasión vascular, porcentaje de carcinoma embrionario bajo e índice de proliferación Ki-67 bajo. Los TTCGNS esta-

dio clínico I de alto riesgo se definen por la presencia de invasión vascular, alto porcentaje de carcinoma embrionario e índice Ki-67 alto.

De acuerdo con las guías clínicas actuales la vigilancia activa, la quimioterapia primaria y la LRP con preservación nerviosa representan 3 opciones de tratamiento con las mismas altas tasas de curación de cerca del 100% aunque con complicaciones a largo plazo significativamente diferentes. Como se ha demostrado, se puede hacer vigilancia activa en TTCGNS de bajo y alto riesgo con una tasa de recurrencias anticipada de cerca del 15% y del 50%. La mayoría de los pacientes con tumores de pronóstico bueno e intermedio que recurrirán tendrán que ser tratados con quimioterapia de 3 a 4 ciclos. Sobre el 25% al 30% de estos pacientes tendrán que someterse a LRP postquimioterapia por masas residuales. La quimioterapia primaria con 1-2 ciclos de BEP es una opción terapéutica para tumores testiculares germinales no seminomatosos en estadio clínico I de alto riesgo, asociada con una tasa de recurrencia de sólo el 2-3% y con una tasa mínima de toxicidad aguda y a largo plazo. La LRP con preservación nerviosa, si se realiza de forma apropiada, curará alrededor del 85% de todos los pacientes de alto riesgo con tumores testiculares germinales no seminomatosos sin necesidad de quimioterapia.

Aunque se puede realizar el cálculo teórico de las probabilidades de cura y de toxicidad asociadas con las diferentes opciones de tratamiento, las recomendaciones sobre el tratamiento más óptimo de los TTCGNS estadio I sigue en controversia. Parece existir un consenso de que la vigilancia activa es la estrategia de tratamiento de elección en pacientes en estadio clínico I de bajo riesgo. Sin embargo, no existen una recomendaciones claras en pacientes de alto riesgo. Cada tratamiento tie-



### CORRESPONDENCIA

Axel Heidenreich  
Servicio de Urología  
RWTH University Aachen  
Pauwelsstr. 30  
52074 Aachen (Alemania)

aheidenreich@ukaachen.de

Aceptado para publicación: 25 de mayo 2011

ne sus propias ventajas y desventajas las cuales han de discutirse minuciosamente con el paciente. Sin embargo, si los resultados positivos de 1 ciclo de BEP pueden ser validados, se convertirá en el abordaje citotóxico estándar de los TTGNS en estadio clínico I.

**Palabras clave:** Noseminoma. Tumor germinal no seminomatoso. Vigilancia activa. Linfadenectomía retroperitoneal. Quimioterapia adyuvante. Estadio I.

**Summary.-** Clinical stage I testicular nonseminomatous germ cell tumours (NSGCT) are highly curable. Following orchidectomy a risk-adapted approach using active surveillance (AS), nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection (nsRPLND) and primary chemotherapy is recommended by the current guidelines.

CS I is defined negative or declining tumour markers to their half-life following orchidectomy and negative imaging studies of the chest, abdomen and retroperitoneum. Low risk CS I NSGCT are defined by the absence of vascular invasion, low percentage of embryonal carcinoma (ECA) and low proliferating Ki-67 index. High risk CS I NSGCT are defined by the presence of VI, high percentage of ECA and a high Ki-67 index.

According to the current guidelines, active surveillance, primary chemotherapy and nerve sparing RPLND represent 3 treatment options with the same high cure rate of about 100% but significantly different long-term complications. As demonstrated, active surveillance can be performed in low risk and in high risk NSGCT with an anticipated relapse rate of about 15% and 50%. The majority of patients will relapse with good and intermediate prognosis tumours which have to be treated with 3 to 4 cycles chemotherapy. About 25% to 30% of these patients will have to undergo postchemotherapy RPLND for residual masses. Primary chemotherapy with 1-2 cycles PEB is a therapeutic option for high risk clinical stage I NSGCT associated with a recurrence rate of only 2-3% and a minimal acute and long-term toxicity rate. Nerve sparing RPLND, if performed properly, will cure about 85% of all high risk patients with clinical stage I NSGCT without the need for chemotherapy.

Although armchair calculations of the odds of cure and toxicity associated with the various treatment options can be performed, recommendations about the most optimal therapy in clinical stage I NSGCT remain controversial. There seems to be a consensus that active surveillance is the treatment strategy of choice for CS I low risk patients. However, there is no clear cut recommendation in high risk patients. Each treatment has its own advantages and disadvantages which have to be discussed thoroughly with the patient. If, however, the positive results of 1 cycle of PEB can be validated, it will become the standard cytotoxic approach for clinical stage I NSGCT.

**Keywords:** Nonseminoma. Nonseminomatous germ cell tumour. Active surveillance. Retroperitoneal lymph node dissection. Retroperitoneal lymphadenectomy. PEB. Adjuvant chemotherapy. Clinical stage I.

## INTRODUCCIÓN

La mayoría de los pacientes con tumores germinales de testículo no seminomatosos se presentan en el estadio I de la enfermedad (1). Las opciones estándar de tratamiento de los pacientes con enfermedad en estadio clínico I sigue estando en controversia puesto que los pacientes tienen una excelente supervivencia con linfadenectomía retroperitoneal (LRP), con vigilancia activa o con quimioterapia primaria. La controversia ha permanecido durante las 2 últimas décadas dado que alrededor del 30% de todos los pacientes albergan metástasis microscópicas ocultas en los ganglios linfáticos retroperitoneales las cuales no se pueden detectar de forma fiable por las técnicas de imagen modernas, los marcadores tumorales o los abordajes moleculares. Con la LRP la fiabilidad del estadiaje es más precisa, sin embargo, sobre el 70% se operan innecesariamente y el 10% desarrollaran metástasis sistémicas con necesidad de quimioterapia de salvamento. Con quimioterapia primaria, aproximadamente 50-70% de los pacientes son sobretratados y pueden estar expuestos a complicaciones a largo plazo innecesarias. La vigilancia activa por otro lado está claramente indicada en enfermedad de bajo riesgo con una tasa de recurrencia de sólo el 15%. En pacientes con enfermedad de alto riesgo la tasa de recurrencia varía entre el 35% y el 55% y hace necesaria la quimioterapia de rescate intensiva.

El objetivo del presente manuscrito es revisar críticamente las recomendaciones actuales con respecto al tratamiento inicial más óptimo en tumores germinales no seminomatosos estadio clínico I.

## DEFINICIÓN

Se define el estadio clínico I por los estudios de imagen del tórax, el abdomen y la pelvis negativos. Además, para verificar la enfermedad en estadio clínico I los marcadores elevados deben seguirse después de la orquiectomía hasta la normalización. Los pacientes en los que no se normalizan los marcadores o en aquellos en quienes los marcadores no bajan de acuerdo con su vida media después de la orquiectomía no tiene una enfermedad en estadio clínico I.

## Procedimientos de estadiaje

Las recomendaciones que conciernen a la investigación del estadiaje frecuentemente se basan en evidencia de bajo nivel más que en los resultados de estudios prospectivos fase III.

Son necesarias tomografías axiales computarizadas (TAC) del tórax, abdomen y pelvis como investigaciones iniciales de estadiaje con la aplicación obligatoria de medios de contraste orales e intravenosos (2,3). Para la evaluación del pulmón y el mediastino, la TAC torácica es más sensible que las radiografías simples (4,5). Sin embargo, se debe señalar que los nódulos pulmonares/pleurales < 1 cm pueden representar un hallazgo falso positivo en los TAC (5). Además, los TAC de abdomen y pelvis podrían dar resultados falsos negativos en hasta el 30% de los casos debido a dificultades en la interpretación de los ganglios linfáticos en base a la morfología y el tamaño sólo (2). Por lo tanto, la diferenciación entre los estadios I y II podría ser poco fiable. En el informe radiológico se debe proporcionar una descripción detallada de la localización, el número y el tamaño de los ganglios linfáticos. La resonancia magnética (RM) de abdomen y pelvis no ofrecen información adicional y debería estar restringida para pacientes a los que no se les pueden administrar contrastes intravenosos (6). Basándose en los datos disponibles, le PET no ha demostrado de forma concluyente que mejore la sensibilidad en comparación con el estadiaje con TAC solo (7,8). Ni siquiera en pacientes con estadio clínico I de alto riesgo la PET era suficientemente sensible para predecir enfermedad metastásica temprana en una proporción estadísticamente significativa de pacientes. En el estudio prospectivo TE22 del MRC 111 TTCGNS en estadio clínico I de alto riesgo fueron sometidos a 18FDG-PET/TAC en el periodo de 8 semanas posteriores a orquiectomía, de los cuales 88 (79%) y 23 (21%) fueron PET negativos y PET positivos respectivamente (8). 87 pacientes PET negativos procedieron con vigilancia activa y con una mediana de seguimiento de 12 meses 33(37,9%) recurrieron. Dado que la tasa de recurrencia entre los pacientes PET negativos es bastante alta, se puede concluir que la PET TAC con 18 FDG no es sensible para identificar los pacientes con un bajo riesgo de recaída entre los tumores germinales de testículo estadio clínico I. Las PET no están recomendadas como procedimientos de estadiaje iniciales de rutina fuera de los ensayos clínicos.

## Factores de riesgo pronósticos

La infiltración por el tumor primario de los vasos sanguíneos venosos o la infiltración linfática (in-

vasión vascular, IV) son los indicadores pronósticos más importantes para metástasis ocultas y deben evaluarse en todos los pacientes (9-13). Sin tratamiento adyuvante el 48% de los pacientes con IV desarrollan metástasis mientras que sólo el 14-22% de los que no la presentan recurrirán (MBE IIB: 67). En base a estos datos, la IV sola no representa un factor de riesgo valioso para un abordaje adaptado al riesgo puesto que resulta en un sobretratamiento innecesario de alrededor del 50%. La tasa de proliferación así como el porcentaje de carcinoma embrionario en relación con el volumen tumoral total son indicadores pronósticos adicionales (11, 12). La combinación de ausencia de IV y un porcentaje de carcinoma embrionario < 45% identificó correctamente el 91,5% de todos los pacientes con enfermedad en estadio I patológico verdadero (11). Por otro lado, la presencia de IV y un porcentaje de carcinoma embrionario > 80% predijo correctamente enfermedad en estadio patológico IIA/B en el 88% de los pacientes. En base a estos datos, el Grupo Alemán de Estudio del Cáncer Testicular realizó un estudio prospectivo en el cual 200 pacientes con TTCGNS en estadio clínico I fueron asignados a LRP y se evaluaron los factores de riesgo de forma prospectiva (12). La combinación de ausencia de IV, porcentaje de carcinoma embrionario > 50% y un índice de proliferación MIB-1 <20% identificó correctamente la enfermedad en estadio patológico II con una precisión del 86,5%. Si no estaba presente ninguno de los factores pronósticos el riesgo de enfermedad retroperitoneal oculta era del 16% y los pacientes eran clasificados como de bajo riesgo. El riesgo de metástasis ganglionares era del 65% si al menos estaban presentes la IV y un porcentaje de carcinoma embrionario >50% y los pacientes eran clasificados como de alto riesgo. En otra evaluación prospectiva pequeña, Perotti y cols. (13) probaron un modelo predictivo en el cual los pacientes con un porcentaje de carcinoma embrionario > 80% y/o la presencia de IV eran asignados a alto riesgo de enfermedad metastásica oculta. Los autores predijeron correctamente el estadio patológico II final en el 67% cuando estaba presente sólo uno de los factores pronósticos.

La combinación de estudios de imagen, evaluación fisiopatológica y tinción inmunohistoquímica podría mejorar la predicción del estadio patológico final de la enfermedad. La localización y el tamaño de los ganglios linfáticos junto con un volumen bajo de carcinoma embrionario, ausencia de invasión vascular y baja tasa de proliferación MIB1 podrían dar información importante con respecto a la probabilidad de metástasis ganglionares. En un análisis retrospectivo de 91 TTCGNS sometidos a LRP, 40 de los 41 pacientes fueron clasificados correctamente como de bajo riesgo para metástasis (14, 15). Los pacientes

con ganglios linfáticos menores de 1 cm de diámetro que están localizadas en la zona primaria de extensión, un volumen bajo de carcinoma embrionario albergan un riesgo menor del 10% de metástasis ocultas en los ganglios linfáticos retroperitoneales y podrían manejarse mejor con vigilancia activa.

### **Tratamiento de los pacientes con no seminoma estadio clínico**

Si se realiza el tratamiento correctamente, la tasa de curación de los pacientes con TTCGNS estadio I debería ser del 99% independientemente del manejo elegido. Básicamente, existen tres opciones de tratamiento que pueden ofrecerse al paciente con la alta tasa de curaciones pero significativamente diferentes en la frecuencia y el tipo de toxicidades asociadas con el tratamiento: vigilancia activa, quimioterapia primaria con 1-2 ciclos de PEB y LRP con preservación nerviosa. Cuando se usa un abordaje adaptado al riesgo en el TTCGNS estadio clínico I uno tiene que reflejar que todos los pacientes serán supervivientes a largo plazo por lo que los efectos colaterales a largo plazo del tratamiento deberían ser mínimos o inexistentes. Por lo tanto, el objetivo de las investigaciones en marcha es minimizar el tratamiento y las toxicidades sin comprometer la eficacia terapéutica. De acuerdo con la mayoría de las recomendaciones de la Conferencia del Grupo Europeo de consenso en cáncer de células germinales (EGCCCG- European Germ Cell Cancer Consensus Group) a los pacientes de bajo riesgo se les debe ofrecer primero vigilancia activa (16), mientras que la quimioterapia sistémica con 2 ciclos de BEP representa el tratamiento de elección para los pacientes de alto riesgo. Reflejando los nuevos datos publicados, ambos abordajes terapéuticos podrían ser cuestionados.

### **Vigilancia activa**

La vigilancia activa representa una estrategia de tratamiento con el objetivo de detectar recurrencias retroperitoneales o sistémicas y para tratar sólo a aquellos pacientes con enfermedad metastásica documentada disminuyendo de ese modo el riesgo de sobretratamiento innecesario.

Durante la fase inicial después del tratamiento el seguimiento consiste en exámenes clínicos regulares, monitorizando los marcadores tumorales séricos y las pruebas de imagen. La frecuencia y tipo de exámenes dependen del riesgo estimado de recurrencia y del tiempo que haya pasado desde la finalización del tratamiento y debería modificarse

de acuerdo con estos riesgos. Sin embargo, sobre la estrategia de seguimiento óptima existe solo información limitada, y en el momento presente sólo se pueden dar recomendaciones para el cáncer testicular en estadio I.

Cuando se recomienda vigilancia activa para bajo riesgo o en ciertos escenarios también para TTCGNS estadio I de alto riesgo se tienen que considerar dos importantes aspectos principales: (1) El riesgo de tumores malignos secundarios debido a la exposición repetitiva a la radiación de las pruebas de imagen y (2) un tratamiento más intensivo en caso de recaída (3 ciclos de PEB ± LRP postquimioterapia) en comparación con la terapia activa primaria (1 ciclo de PEB).

En el caso de vigilancia activa por tumor testicular de células germinales no seminomatoso estadio clínico I de bajo riesgo la tasa de recurrencia es del 27-30% cuando se considera un seguimiento a largo plazo de  $\leq 20$  años (17, 18). Las recurrencias aparecen en el retroperitoneo en el 54-78% de los pacientes, en el pulmón en 13-31%, pero muy raramente se hallan en más de un órgano visceral. Con este abordaje el 78-86% de los pacientes no necesitan ningún tratamiento adicional después de la orquiectomía (10, 12, 17-20). Si un paciente en vigilancia recae, la administración de quimioterapia resultará en una tasa de curación cercana al 100%. Sólo en circunstancias no apropiadas para la vigilancia se recomienda quimioterapia adyuvante con 2 ciclos de PEB. La LRP con preservación nerviosa es una opción en centros expertos con alto volumen (12). Un ensayo clínico aleatorizado en fase III con un ciclo de BEP frente a LRP en 382 pacientes no estratificados con enfermedad en estadio clínico I (más quimioterapia adyuvante en aquellos que fueran a ser estadio patológico II después de la linfadenectomía) sugería una tasa de recurrencia significativamente reducida utilizando BEP adyuvante en comparación con cirugía (1,1% frente a 7,5%, respectivamente) (12).

Los pacientes con un bajo riesgo de recurrencia (no IV) deberían manejarse con vigilancia de acuerdo con las recomendaciones para seguimiento del EGCCCG, las cuales requieren al menos 5 TACs realizados en los meses 0, 3, 12, 18 y 24 meses (16). Sin embargo, este protocolo de seguimiento con un amplio número de pruebas de imagen podría llevar a los pacientes a una exposición alta a radiación con consecuencias significativas a largo plazo.

En un estudio reciente Tarín y cols. (21) estimaron el riesgo de cáncer secundario asociado con la radiación relacionada con las pruebas radiológi-

cas durante el seguimiento del TTCGNS estadio I utilizando tomografía axial computadorizada (TAC). En su análisis evaluaron los protocolos de vigilancia que recomendaban aproximadamente 16 TACs durante un periodo de 5 años y tuvieron en consideración un TAC de 64 cortes de abdomen y pelvis sin imágenes del torax. Para el cálculo de las dosis de radiación órgano-específicas se utilizó un paciente varón simulado estandarizado utilizando las técnicas de simulación de Monte Carlo. Los riesgos de cáncer a lo largo de la vida atribuibles fueron estimados utilizando el abordaje resumido en el informe "Efectos biológicos de la radiación ionizante VII Fase II" (22). Con un protocolo de vigilancia a 5 años el riesgo de cáncer a lo largo de la vida variaba en un rango entre 1 de 52 (1,9%) para un paciente de 18 años y 1 en 63 (1,2%) para uno de 40 años. Si se obtenían también TACs torácicos el riesgo aumentaba a 1 de 39 (2,6%) y 1 de 58 (1,6%) respectivamente. El riesgo relativo de tumor maligno secundario con vigilancia en comparación con un escáner único después de LRP es de aproximadamente 15,2.

Se han diseñado diferentes estudios para reducir el número de TACs durante la estrategia de vigilancia (23, 24). Atsü y cols. (23) analizaron los resultados de 140 TTCGNS estadio I que hicieron seguimiento con sólo 2 TACs a los 6 y 12 meses postoperatorios sin más escáneres posteriores. Todos los pacientes fueron sometidos a mediciones seriadas de los marcadores tumorales séricos, ecografía abdominal y radiografías de tórax con una frecuencia variable dependiendo de los intervalos de tiempo entre la orquiectomía y el seguimiento. 32 (24%) pacientes desarrollaron recurrencias y fueron detectadas con una mediana de 5 (2-23) meses. 28 recaídas se desarrollaron durante el primer año y solo 4 aparecieron durante el segundo año de seguimiento. Todos los pacientes fueron rescatados con quimioterapia sistémica combinada con LRP post-quimioterapia en 7 casos. En su estudio, la presencia de algo de carcinoma embrionario en la pieza de orquiectomía tenía como resultado un aumento del riesgo de recidiva de 3,7 veces. Para reducir el número de TACs durante el seguimiento, se puso en marcha el ensayo clínico prospectivo aleatorizado TE08 del Medical Research Council que comparaba la eficacia diagnóstica de 2 TACs frente a 5 durante los primeros 2 años de seguimiento para detectar el número de pacientes con enfermedad de pronóstico intermedio y malo en la recurrencia (24). 267 y 147 pacientes fueron asignados aleatoriamente a los grupos de dos y cinco TACs respectivamente. Además de las TACs todos los pacientes fueron sometidos a evaluaciones de seguimiento en diferentes intervalos de tiempo: examen clínico, evaluación de los marcadores tumorales séricos AFP,  $\beta$ -hCG y LDH así como radiografía de tórax.

Con una mediana de seguimiento de 40 meses, se han producido 37 (15%) recurrencias en el grupo de dos escáneres y 33 (20%) en el grupo de cinco TACs. Ninguno de los pacientes tenía enfermedad de mal pronóstico en el momento de la recurrencia, pero 2 (0,8%) y 1 paciente (0,6%) tenían enfermedad de pronóstico intermedio. Había, sin embargo, algunas otras diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a los indicadores de recurrencia. La proporción de pacientes en los que los marcadores elevados fueron el primer indicador de enfermedad recurrente fue del 21,6% y 6,15% respectivamente en los grupos de dos y cinco TACs. Es interesante que 16 pacientes tenían marcadores normales en la orquiectomía pero se elevaron en el momento de la recurrencia subrayando la importancia de la medición de marcadores tumorales séricos en todo paciente con TTCGNS estadio clínico I que sigue vigilancia activa. En los dos brazos combinados un total de 11 pacientes desarrollaron metástasis pulmonares teniendo 7 de ellos marcadores tumorales negativos. De este gran ensayo clínico se pueden sacar las siguientes conclusiones: (1) un menor número de TACs reduce la exposición a radiación y los costes sin perjudicar al paciente, (2) para un programa de vigilancia activa son necesarias las mediciones regulares de  $\beta$ -hCG, AFP y LDH junto con las radiografías de tórax y dos TACs abdominales, y (3) no está claro si este abordaje de reducción de pruebas de imagen puede aplicarse a pacientes de alto riesgo puesto que sólo el 10% de los TTCGNS reclutados mostraban invasión vascular, con una tasa de recurrencia del 32%.

La invasión vascular del tumor primario es el indicador pronóstico más importante para recurrencia. Los pacientes con IV tienen un riesgo del 48% de desarrollar enfermedad metastásica (10-13, 17-20) mientras que sólo el 14-22% de los pacientes sin IV recurrirán (10,17-20). Una estrategia adaptada al riesgo basada en la presencia de IV con la aplicación de 2 ciclos quimioterapia con PEB es el procedimiento estándar recomendado de acuerdo con el EGCCCG y las guías de la EAU aunque resulta en una tasa de sobret ratamiento del 52% debido a este marcador que es bastante insensible (16). En este escenario Kakiashvili y cols. (26) comunicaron la mayor experiencia con vigilancia no adaptada a riesgos en 371 pacientes con TTCGNS estadio clínico I. Con respecto a medidas de resultados, los pacientes fueron estratificados en dos cohortes en base al tiempo de diagnóstico siendo el grupo 1 diagnósticos entre 1981 y 1992 y el grupo 2 entre 1993 y 2005. La mediana de seguimiento es de 6,3 años y la mediana del tiempo a la recidiva es de 7,1 meses. La presencia de invasión vascular y carcinoma embrionario puro fueron identificadas como predictores independientes de recurrencia en ambas

TABLA 1. Carga terapéutica aso

jo adaptado al riesgo  
adyuvante, Alto riesgo<sup>a</sup> = abordaje estándar con 2 ciclos de PEB, Alto riesgo = abordaje minimizado con 1 ciclo de PEB. Vigilancia activa tiene la carga terapéutica menor para pacientes de ba

de alto riesgo									
Treatment	Estadio patológico	Recaida	IGCCCG	CHT	Total # ciclos	LRP/pt	QT/pt	Intervenciones/pt	
Vigilancia									
	Bajo riesgo	14%	12 bueno 2 intermedio	12 x 3 2 x 4	44	0,04	0,44	0,48	
	Alto riesgo	53%	45 bueno 8 intermedio	45 x 3 8 x 4	167	0,14	1,67	1,81	
LRP cn	Bajo riesgo	8%	8 bueno	8 x 3	24	1,0	0,24	1,24	
	Alto riesgo	3% 3% PSI = 67% PSII = 33%*	3 bueno 3 bueno	3 x 3 8 x 2 2 x 3	31	1,0	0,31	1,31	
QT primaria	Alto riesgo <sup>a</sup>	1,5%	2 bueno	100 x 2 2 x 3	206	0,01	2,06	2,07	
	Alto riesgo <sup>b</sup>	3,2%	3 bueno	100 x 1 3 x 3	109	0,02	1,09	1,11	

cohortes. El 42% y 27,6% de ambas cohortes eran pacientes de alto riesgo y el 54,5% y 49,2% de esos pacientes recurrieron en comparación con sólo el 18,7% y el 14,2% en el grupo de bajo riesgo. Es interesante que el número de pacientes de alto riesgo disminuyó con el tiempo lo cual podría ser un resultado de la mejoría de las modalidades de tratamiento y una definición más precisa de la enfermedad de alto riesgo. La estrategia de vigilancia no adaptada al riesgo tiene unos resultados de supervivencia enfermedad específica y global a 5 años del 99,2% y el 98,2% respectivamente. Este abordaje evitará el tratamiento innecesario en el 50% de los pacientes de alto riesgo y por tanto reducirá la carga global de tratamiento en estos jóvenes. El retroperitoneo era el sitio de la recaída en el 75% de los pacientes, en otro 10% de los pacientes la recurrencia se diagnosticó sólo por la elevación de un marcador tumoral.

En otro estudio retrospectivo, 223 TTCGNS estadio clínico I siguieron vigilancia independientemente de su perfil de riesgo pronóstico (27). La invasión vascular estaba presente, ausente o era desconocida en 66%, 27% y 7% respectivamente. Después de una mediana de seguimiento, 59 (26%) de los pacientes recurrieron con enfermedad de buen pronóstico y todos fueron rescatados con quimioterapia sistémica, 8% de los pacientes necesitaron someterse a linfadenectomía retroperitoneal. Sólo la mitad de los pacientes con recurrencia demostraban invasión vascular en sus piezas de orquiectomía.

Además, estudios recientes han cuestionado la alta tasa de recurrencia cercana al 50%. En el estudio retrospectivo de Divrik y cols. (28) la tasa de recurrencia era sólo del 35,9% en TTCGNS estadio clínico I con solo un factor de riesgo el cual era definido como presencia de invasión vascular o un porcentaje de carcinoma embrionario > 50%. Rustín y cols. (24) comunicaron una tasa de recurrencia a 2 años del 32% entre los pacientes con invasión vascular. También Stephenson y cols. (29) describían una tasa de progresión de sólo el 33% en pacientes con tumor testicular germinal no seminomatoso estadio clínico I que irían a vigilancia en base a sus estudios de linfadenectomía re-

troperitoneal primaria con preservación nerviosa. Basándose en estos hallazgos algunos autores ofrecían vigilancia incluso a pacientes con TTCGNS estadio clínico I de alto riesgo (26,27) con resultados excelentes. Al-Thourah y cols. (30) evaluaron retrospectivamente 107 pacientes en estadio I con carcinoma embrionario predominante que fueron sometidos a vigilancia activa o linfadenectomía retroperitoneal con preservación nerviosa. Con una mediana de seguimiento de 4 años, el 33% en el grupo de vigilancia tuvieron recaída y fueron rescatados con quimioterapia y linfadenectomía retroperitoneal postquimioterapia. En el grupo de linfadenectomía retroperitoneal 18 (56%) de los pacientes tenían enfermedad en estadio patológico I y 14 (44%) en estadio patológico II. 4 pacientes tuvieron una recaída sistémica fuera de las fronteras de resección y todos se curaron con quimioterapia. Comparando ambos abordajes terapéuticos, el 33% de los pacientes en el grupo de vigilancia y el 46% de los pacientes en el de linfadenectomía retroperitoneal necesitaron quimioterapia sistémica. Los pacientes con ambos carcinoma embrionario e IV experimentaron recaída sistémica en el 59% y 57% de los casos en los brazos de vigilancia y linfadenectomía retroperitoneal respectivamente, mientras que en los pacientes con ninguno de los factores de riesgo se curaron el 65% con cualquiera de los dos tratamientos. En base a estos hallazgos la vigilancia activa podría ser una opción incluso en TTCGNS estadio clínico I de alto riesgo pero se asocia con un alto riesgo de recurrencia. Sin embargo, se puede evitar en el 33% de los pacientes la quimioterapia sistémica con 2 ciclos de PEB y la potencial toxicidad a largo plazo.

Basándose en los resultados presentados, la vigilancia activa podría ser utilizada en ambos tumores testiculares germinales no seminomatosos estadio clínico I de bajo riesgo y de alto riesgo. Mientras que representa el abordaje estándar en los pacientes de bajo riesgo con una tasa esperada de recaídas del 12-15%, los pacientes de alto riesgo y los médicos que siguen la estrategia de vigilancia tienen que estar informados sobre el riesgo de recaída del 50% y de la necesidad urgente de adherirse a programas de seguimiento estrictos para mantener la alta tasa de curaciones.

### **Quimioterapia primaria**

De acuerdo con las guías clínicas del EGCC-CG y la EAU, los pacientes con alto riesgo de recaída (invasión vascular presente) deberían recibir quimioterapia adyuvante con dos ciclos de BEP (16,25). La aplicación de otros regímenes citotóxicos tales como cisplatino, vinbastina y bleomicina

es oncológicamente equi-efectivo pero se asocia con una frecuencia inaceptablemente alta de toxicidades relacionadas con el tratamiento y no juega ningún papel en el manejo adyuvante de los TTCGNS estadio clínico I como ha sido recientemente demostrado por el grupo de estudio de la SWENTOCA (31). Con el abordaje recomendado de dos ciclos de quimioterapia adyuvante con BEP el 97% de los pacientes permanecerá libre de recaídas y la tasa global de curación es >99% y el riesgo de recurrencias disminuye desde 35-45% hasta 2-3% (9, 32, 33). Bastante recientemente, el Grupo Cooperativo Oncológico Heleno ha publicado sus resultados a largo plazo con dos ciclos de quimioterapia adyuvante BEP en una cohorte de 142 TTCGNS estadio clínico I que albergaban invasión vascular, invasión de la túnica vaginal, el cordón espermático, la rete testis o la pared escrotal, carcinoma embrionario > 50% (33). Con un seguimiento medio de 79 meses un paciente experimentó una recaída sistémica y otro desarrolló un tumor testicular germinal contralateral subrayando la alta eficacia terapéutica de 2 ciclos de BEP.

La desventaja del tratamiento adyuvante en pacientes de alto riesgo es que la mitad de los que reciben BEP adyuvante no habrían requerido quimioterapia en absoluto y pueden ser innecesariamente expuestos a los efectos colaterales de la quimioterapia (34-38), un posible descenso transitorio de la fertilidad (39) y posiblemente un pequeño riesgo de tumores malignos secundarios, como ha sido comunicado en pacientes que reciben dosis más altas de quimioterapia (40).

Para disminuir los potenciales efectos colaterales a largo plazo asociados con la quimioterapia adyuvante, diferentes grupos han aplicado sólo 1 ciclo de quimioterapia PEB en TTCGNS estadio clínico I de alto riesgo (41, 42). En uno de los primeros estudios, Gilbert y cols. (41) trataron 22 pacientes con TTCGNS estadio clínico I con 1 ciclo del régimen PEB. Después de una mediana de seguimiento de 10,2 años, ninguno de los pacientes tuvo una recaída. En otro estudio prospectivo, Westermann y cols. (42) dieron 1 ciclo de PEB a una cohorte de 44 pacientes de alto riesgo. Los resultados a largo plazo después de una mediana de seguimiento de 99 meses fueron publicados recientemente. Se pudieron evaluar 40 pacientes con 35 (87,5%) de ellos que permanecían libres de enfermedad y 5 pacientes que desarrollaron una recaída. 2 recaídas se localizaron en el testículo contralateral, no siendo atribuibles al tumor testicular germinal no seminomatoso de alto riesgo, por lo que la tasa de recurrencia verdadera es de solo el 7,5%. En un ensayo clínico fase III prospectivo y randomizado el grupo alemán de estudio del cáncer testicular (GTCSG) asignó aleatoriamente



a 382 pacientes con TTCGNS estadio clínico I bien a recibir 1 ciclo de quimioterapia PEB bien a someterse a linfadenectomía retroperitoneal (43). Después de una mediana de seguimiento de 4,7 años se detectaron 2 (1,04%) y 15 (7,8%) recurrencias en los brazos de quimioterapia y linfadenectomía retroperitoneal respectivamente, con un resultado de supervivencia libre de recurrencia a los dos años del 99,46% frente al 91,87% ( $p=0,001$ ). La razón de riesgo para experimentar una recurrencia del cáncer con linfadenectomía retroperitoneal en oposición a quimioterapia era de 7,937. Aunque la linfadenectomía retroperitoneal era realizada en numerosos centros con variable experiencia quirúrgica lo cual podría haber contribuido a la relativamente alta frecuencia de recaídas intraabdominales comparado con otros estudios. La calidad de la cirugía, que no se podía comparar en todos los 61 centros participantes (dos tercios de los pacientes fueron reclutados en sólo 12 instituciones), se reconoce actualmente como una de las limitaciones principales de la LRP en un escenario nacional. Además, el GTCSG no recogió datos sobre la conservación de la eyaculación anterógrada en esta cohorte de pacientes por lo que no se pueden hacer comentarios con relación a la calidad de vida.

En otro gran programa multicéntrico de manejo prospectivo basado en la comunidad el Proyecto Sueco y Noruego de cáncer testicular (SWENTOCA) evaluaba el resultado terapéutico de 1 ciclo de quimioterapia adyuvante de acuerdo con el régimen PEB en 745 pacientes con TTCGNS estadio clínico I (44). La estrategia de tratamiento estaba basada en la presencia o ausencia de invasión vascular: si la IV estaba presente a los pacientes se les recomendaba someterse a 1 ciclo de quimioterapia, si la IV estaba ausente los pacientes podían elegir entre vigilancia activa o quimioterapia. Con una mediana de seguimiento de 4,7 años se observaron un total de 51 recidivas. 41,7% y 13,2% de los pacientes con o sin invasión vascular experimentaron recaídas mientras que sólo el 3,2 y 1,3% de los pacientes desarrollaron recurrencia después de 1 ciclo de quimioterapia. Después de un seguimiento de más de 4 años, los datos parecen estar maduros y 1 ciclo de podría convertirse en el estándar de tratamiento reduciendo la carga total de quimioterapia para pacientes con TTCGNS estadio clínico I de alto riesgo en comparación tanto con vigilancia como con terapia adyuvante con 2 ciclos de PEB.

### ***Linfadenectomía retroperitoneal***

De acuerdo con las guías clínicas del EGCC-CG y la EAU los pacientes que no desean seguir una estrategia de vigilancia o de quimioterapia adyuvan-

te se puede realizar la linfadenectomía con conservación de nervios (16, 25, 45).

La LRP primaria todavía se utiliza ampliamente en los Estados Unidos en pacientes de alto riesgo, aunque menos en Canadá y Europa. En apoyo del tratamiento regional el retroperitoneo es el sitio de recaída habitual en más del 80% de los pacientes con tumor testicular germinal no seminomatoso estadio clínico I (46). La LRP ofrece información precisa del estadiaje en relación con el estado de los ganglios retroperitoneales. Con la selección adecuada de los pacientes para LRP, dos tercios tienen enfermedad en estadio II patológico con baja carga, y cerca del 90% se curarán sólo con la cirugía (29). La justificación de la LRP primaria con preservación nerviosa para pacientes con TTCGNS estadio clínico I se basa en la evidencia de que representa el sitio primario de metástasis en más del 80% de los pacientes y en que también es el sitio más frecuentemente afectado por el teratoma maduro quimiorresistente que tiene potencial de transformación maligna y recaída tardía si se deja sin reseca (47, 48). Virtualmente todos los pacientes que recurren después de la LRP son vírgenes para la quimioterapia y eventualmente curan con 3 ciclos de quimioterapia basada en cis-platino. Sólo una minoría de TTCGNS estadio clínico I albergan enfermedad metastásica sistémica oculta y podrían ser manejados mejor con quimioterapia sistémica de inducción. La LRP simplifica el seguimiento y lo hace más liberal. La recaída retroperitoneal posterior es rara, y las pruebas de imagen abdominal se pueden restringir a un TAC basal unos meses después de la cirugía. Con la introducción de la técnica conservadora de nervios junto con varios moldes modificados, se han comunicado tasas de eyaculación anterógrada del 90-100%, con una reducción significativa de la morbilidad y una mortalidad virtualmente desconocida (49-51). Sin embargo, los oponentes de la LRP con preservación nerviosa argumentan que hasta el 75% de los pacientes con TTCGNS estadio clínico I tratados con LRP primaria serán sometidos a un tratamiento innecesario. Sin embargo, esto sólo es verdad si se elige una estrategia no adaptada al riesgo en cada paciente individual en estadio I. Recientemente, se han comunicado el resultado de los factores de selección de pacientes después de la LRP primaria y la aplicación de estos parámetros podría permitir la indicación de LRP adaptada al riesgo (29). Los autores analizaron una cohorte de 453 pacientes con tumores testiculares germinales no seminomatosos estadio clínico I a IIB sometidos a LRP entre 1989 y 2002. De ellos, 308 (68%) y 122 (27%) se presentaron con enfermedad en estadios clínicos I y IIA respectivamente. Es interesante que la frecuencia de pacientes con estadio clínico I aumentó significativamente con el tiempo desde el 65% hasta el 76% ( $p=0,03$ ) en

los años 1989 a 1998 y 1999 a 2002, respectivamente, lo cual podría ser el resultado de la mejora de los estudios de imagen. Mientras que la frecuencia de teratoma maduro permaneció bastante constante en los dos periodos de tiempo (22% frente a 21%) el número de pacientes con enfermedad de bajo volumen (pN 1) aumentó significativamente desde 40% a 64% ( $p=0,01$ ) por lo que se podría evitar la quimioterapia adyuvante en más pacientes. En 217 (70%) pacientes de los 308 TTCGNS estadio clínico I se demostró estadio patológico I verdadero después de la LRP. En esta cohorte la probabilidad de estar libre de progresión a 4 años era del 97%; el riesgo de progresión sistémica disminuyó desde el 14% antes de 1999 hasta 1,3% después de 1999 lo que sugiere una mejora de la estratificación del riesgo para la enfermedad sistémica en base a los criterios de selección desarrollados después de un análisis crítico de la primera cohorte de pacientes tratada entre 1989 y 1999. Para los TTCGNS estadio clínico I los marcadores tumorales elevados después de la orquiectomía parecen estar asociados con un riesgo de progresión significativamente aumentado que era tan alto como 72%. Sin embargo, sigue la cuestión de si los pacientes con carcinoma embrionario predominante y/o invasión linfovascular deberían someterse a LRP o quimioterapia primaria debido a la anticipación de un alto riesgo de recaída sistémica después del tratamiento quirúrgico locorregional. Stephenson y cols. (46) analizaron los resultados de 267 pacientes con TTCGNS estadio clínico I y IIA con uno o dos de los factores de riesgo mencionados sometidos a LRP con conservación de nervios. CE e IV estaban presentes en el 31% de los pacientes y se identificó CE sin IV en 10% mientras que el 58% mostraban IV sin CE. 129 (66%) pacientes en estadio clínico I y 26 (37%) con estadio clínico IIA tenían enfermedad en estadio patológico I. Se demostraron metástasis ganglionares en 112 pacientes, 60 (54%) y 52 (46%) pN1 y pN2 respectivamente. La presencia de ambos factores de riesgo se asociaba con un riesgo significativamente superior de metástasis retroperitoneales (54% frente a 37%,  $p=0,009$ ), sin embargo el riesgo de tener enfermedad pN2 no estaba aumentado significativamente. Los pacientes con estadio patológico I fueron seguidos activamente y no recibieron quimioterapia adyuvante mientras que el 22% y el 83% de los pacientes con enfermedad pN1 y pN2 recibieron respectivamente tratamiento citotóxico adyuvante con 2 ciclos. Todos los pacientes permanecieron libres de enfermedad durante todo el periodo de seguimiento. El 16% de los pacientes en estadio patológico II tenían teratoma en el retroperitoneo el cual no habría sido eliminado por la quimioterapia primaria. 211 pacientes no recibieron quimioterapia adyuvante y 26 (12,3%) pacientes experimentaron recaída desarrollándose 4 recurrencias en el retroperitoneo

debido a una resección con un molde modificado. La probabilidad de supervivencia libre de progresión a 5 años incluyendo un molde completo bilateral sería del 90%. Todos los pacientes con recaída pudieron rescatarse con 4 ciclos de quimioterapia EP.

Resumiendo los datos de la cohorte total de 267 pacientes, 80 (29,9%) pacientes en estadio clínico I/IIA de alto riesgo recibieron quimioterapia adyuvante o de rescate. Si sólo se consideran los TTCGNS estadio clínico I de alto riesgo un 89% estimado habrían estado libres de progresión 5 años después de la quimioterapia.

En un abordaje similar, Nicolai y cols. (52) revisaron su experiencia con la LRP primaria sin quimioterapia adyuvante en una cohorte de 322 TTCGNS estadio clínico I consecutivos que fueron seguidos con una mediana de tiempo de 17 años. 262 (81,4%) pacientes fueron clasificados como estadio patológico I mientras que 41 (12,7%) y 19 (5,9%) pacientes demostraron estadios patológicos IIA y IIB respectivamente.

Cincuenta pacientes desarrollaron una recurrencia, ocurriendo el 96% en los primeros 2 años de seguimiento. La mayoría de las recaídas ( $n=44$ ) estaban localizadas fuera del retroperitoneo mientras que 6 y 4 recaídas se desarrollaron en el retroperitoneo y en el testículo contralateral. 271 (84,1%) de los pacientes de la cohorte total no experimentaron enfermedad recurrente, incluyendo el 68,3% de los pacientes con estadio patológico IIA/B. En base al análisis multivariante, la presencia de invasión vascular, el porcentaje de carcinoma embrionario > 50%, la presencia de metástasis ganglionares, aumentaban la probabilidad de recaídas por el factor 2,7, 3,5 y 2,9 respectivamente.

Rassweiler y cols. (53) evaluaron el papel de la LRP laparoscópica en el manejo de los TTCGNS estadio clínico I revisando la literatura que comprende un total de más de 800 pacientes. Mientras que no se podían observar diferencias significativas con respecto a complicaciones cuando se comparaba con LRP abierta, se hizo evidente que más del 90% de los pacientes con ganglios linfáticos positivos se sometieron a quimioterapia adyuvante convirtiendo la LRP laparoscópica como una mera cirugía de estadiaje. Sin embargo, aunque el abordaje laparoscópico sea viable en centros altamente especializados, el potencial curativo de este abordaje todavía tiene que ser evaluado.

Aunque raro, con una incidencia de sólo 2-5%, el teratoma maduro de testículo estadio I tiene un riesgo de cerca del 16% (54, 55) de metástasis

ganglionares retroperitoneales. La mayoría de estos pacientes demostraron elementos del teratoma en metástasis ganglionares del retroperitoneo, por lo que la LRP con preservación de nervios representa el tratamiento de elección.

Cuando se discute la LRP con preservación nerviosa como opción de tratamiento primario en pacientes con TTCGNS estadio clínico I tienen que considerarse las complicaciones potenciales relacionadas con la cirugía. Bastante recientemente, el grupo de estudio del cáncer testicular alemán evaluó los resultados de 239 tumores testiculares germinales no seminomatosos estadio clínico I sometidos a LRP con preservación nerviosa (56). Se observaron complicaciones menores y mayores en el 14,2% y el 5,4% respectivamente. La eyaculación anterógrada pudo preservarse en el 93,3% de los pacientes y la frecuencia de eyaculación se correlacionaba significativamente con la experiencia individual del cirujano. 14 (5,8%) pacientes desarrollaron recaídas estando la mayoría (n=11) localizadas en las áreas extraperitoneales

## CONCLUSIONES

La LRP con preservación nerviosa parece curar sobre el 85% al 90% de los pacientes con TTCGNS estadio clínico I de alto riesgo. Mientras que el 67% de los TTCGNS de bajo riesgo son sobretratados debido a un estadio I patológico verdadero en 70% de los pacientes y a una baja tasa de recurrencia sistémica del 3%, los pacientes de alto riesgo se pueden beneficiar de la cirugía.

### Resumen de las opciones de tratamiento del tumor testicular germinal no seminomatoso estadio clínico I

De acuerdo con las guías clínicas actuales, la vigilancia activa, la quimioterapia primaria y la LRP con preservación nerviosa representan 3 opciones de tratamiento con la misma alta tasa de curaciones de cerca del 100% pero complicaciones a largo plazo significativamente diferentes. Como se ha demostrado, la vigilancia activa puede realizarse en TTCGNS de bajo y alto riesgo con una tasa de recaída anticipada de cerca del 15% y 50%. La mayoría de los pacientes recurrirán con tumores de pronóstico bueno e intermedio, los cuales tienen que tratarse con 3 a 4 ciclos de quimioterapia. Sobre el 25% al 30% de estos pacientes tendrán que someterse a LRP postquimioterapia por masas residuales. La quimioterapia primaria con 1-2 ciclos de PEB es una opción para TTCGNS estadio clínico I de alto riesgo asociada con una tasa de recurrencia de sólo 2-3% y una tasa de toxicidad aguda y a largo plazo mínima. La LRP con preservación nerviosa, si se hace correc-

tamente, curará sobre el 85% de todos los pacientes de alto riesgo con TTCGNS en estadio clínico I sin necesidad de quimioterapia.

Aunque los cálculos teóricos de las probabilidades de cura y toxicidad asociados con las diferentes opciones de tratamiento que se pueden realizar, las recomendaciones sobre el tratamiento más óptimo en TTCGNS estadio clínico I sigue en controversia. Parece haber un consenso de que la vigilancia activa es la estrategia de tratamiento de elección en pacientes en estadio clínico I de bajo riesgo. No obstante, no hay una recomendación clara en pacientes de alto riesgo. Cada tratamiento tiene sus propias ventajas y desventajas que tienen que discutirse profundamente con el paciente. Sin embargo, si el resultado positivo de 1 ciclo de PEB puede validarse, se convertirá en el abordaje citotóxico estándar para el tumor testicular germinal no seminomatoso estadio clínico I.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bhardwa JM, Powles T, Berney D, et al. Assessing the size and stage of testicular germ cell tumours: 1984-2003. *BJU Int*, 2005 96: 819-821.
2. Krug B, Heidenreich A, Dietlein M et al. Lymphknotenstaging maligner testikulärer Keimzelltumoren. *Fortschr Röntgenstr* 1999; 171: 87-94.
3. Barentsz J, Takahashi S, Oyen W et al. Commonly used imaging techniques for diagnosis and staging. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3234-3244.
4. White PM, Adamson DJA, Howard GCW et al. Imaging of the thorax in the management of germ cell testicular tumours. *Clin Radiol* 1999; 54: 207-211.
5. Meyer CA, Conces DJ. Imaging of intrathoracic metastases of nonseminomatous germ cell tumors. *Chest Surg Clin N Am* 2002; 12: 717-738.
6. Hogeboom WR, Hoekstra HJ, Mooyart EL et al. Magnetic resonance imaging of retroperitoneal lymph node metastases of non-seminomatous germ cell tumors of the testis. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19: 429-437.
7. De Wit M, Brenner W, Hartmann M, Kotzerke J, Hellwig D, Lehmann J, et al. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1619-23.
8. Huddart RA, O'Doherty MJ, Padhani A, Rustin GJ, Mead GM, Joffe JK, et al. NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with high-risk, clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: preliminary report of MRC Trial TE22--the NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. *J Clin Oncol*. 2007 20;25(21):3090-5.
9. Pont J, Hörtl W, Kosak D et al. Risk-adapted treatment choice in stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer by regarding vascular invasion in

- the primary tumor: a prospective trial. *J Clin Oncol* 1990; 8: 16–19
10. Read G, Stenning SP, Cullen MH 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; 10: 1762–1768
  11. Heidenreich A, Sesterhenn IA, Mostofi FK et al. Prognostic factors that identify patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors at low risk and high risk for metastasis. *Cancer* 1998; 83: 1002–1011
  12. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Kroke S, Sparwasser C, et al. German Testicular Cancer Study Group. 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 15;21(8):1505-12
  13. Perrotti M, Ankem M, Bancilla A, DeCarvalho V, Amenta P, Weiss R. Prospective metastatic risk assignment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testis cancer: a single institution pilot study. *Urol Oncol*. 2004;22(3):174-7
  14. Leibovitch I, Foster RS, Kopecky KK et al. Identification of clinical stage A nonseminomatous testis cancer patients at extremely low risk for metastatic disease: a combined approach using quantitative immunohistochemical, histopathologic, and radiologic assessment. *J Clin Oncol* 1998; 16: 261–268
  15. Leibovitch I, Foster RS, Kopecky KK et al. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell tumor using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. *J Urol* 1995; 154: 1759–1763
  16. Kroke S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol*. 2008; 53(3):478-96
  17. Read G, Stenning SP, Cullen MH 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; 10: 1762–1768
  18. Spermon JR, Roeleveld TA, van der Poel HG et al. Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in stage I nonseminomatous germ cell tumors. *Urology* 2002; 59: 923–929 (EBM IIB, EBM IIA).
  19. Oliver RT, Ong J, Shamash J et al. Long-term follow-up of Anglian Germ Cell Cancer Group surveillance versus patients with Stage I nonseminoma treated with adjuvant chemotherapy. *Urology*. 2004;63:556-61
  20. Maroto P, Garcia del Muro X, Aparicio J et al. Multicentre risk-adapted management for stage I nonseminomatous germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005; 16:1915-20
  21. Tarin TV, Sonn G, Shinghal R. Estimating the risk of cancer associated with imaging related radiation during surveillance for stage I testicular cancer using computerized tomography. *J Urol*. 2009;181(2):627-32
  22. Tubiana M, Aurengo A, Averbeck D, Masse R. Recent reports on the effect of low doses of ionizing radiation and its dose-effect relationship. *Radiat Environ Biophys*. 2006;44(4):245-51
  23. Atsü N, Eskiçorapçı S, Uner A, Ekici S, Güngen Y, Erkan I, et al. A novel surveillance protocol for stage I nonseminomatous germ cell testicular tumours. *BJU Int*. 2003 Jul;92(1):32-5
  24. Rustin GJ, Mead GM, Stenning SP, Vasey PA, Aass N, Huddart RA, et al. National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Studies Group. Randomized trial of two or five computed tomography scans in the surveillance of patients with stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Medical Research Council Trial TE08, ISRCTN56475197--the National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Studies Group. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 10;25(11):1310-5
  25. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Horwich A, et al. Guidelines on testicular cancer. *Eur Urol*. 2005 Dec;48(6):885-94
  26. Kakiashvili DM, Zuniga A, Jewett MA. High risk NSGCT: case for surveillance. *World J Urol*. 2009; 27(4):441-7
  27. Kollmannsberger C, Moore C, Chi KN, Murray N, Daneshmand S, Gleave M, Hayes-Lattin B, Nichols CR. Non-risk-adapted surveillance for patients with stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy. *Ann Oncol*. 2010;21(6):1296-301
  28. Divrik RT, Akdogan B, Özen H, Zorlu F. Outcomes of surveillance protocol of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors - is shift to risk adapted policy justified? *J Urol*, 2006 176: 1424-1430
  29. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Kattan MW, Stasi J, Bajorin DF, Sheinfeld J. Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer: impact of patient selection factors on outcome. *J Clin Oncol*, 2005 23: 2781- 2788.
  30. Al-Tourah AJ, Murray N, Coppin C, Kollmannsberger C, Man A, Chi KN. Minimizing treatment without compromising cure with primary surveillance for clinical stage I embryonal predominant carcinoma nonseminomatous testicular cancer: a population based analysis from British Columbia. *J Urol*, 2005 174: 2209 - 2213.
  31. Tandstad T, Cohn-Cedermark G, Dahl O, Stierner U, Cavallin-Stahl E, Bremnes RM, et al. Long-term follow-up after risk-adapted treatment in clinical stage 1 (CS1) nonseminomatous germ-cell testicular cancer (NSGCT) implementing adjuvant CVB chemotherapy. A SWENOTECA study. *Ann Oncol*. 2010;21(9):1858-63

32. Chevreau C, Mazerolles C, Soulie M et al. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion *Eur Urol* 2004; 46:209-14
33. Bamias A, Aravantinos G, Kastriotis I, Alivizatos G, Anastasiou I, Christodoulou C, et al. Report of the long-term efficacy of two cycles of adjuvant bleomycin/etoposide/cisplatin in patients with stage I testicular nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): A risk adapted protocol of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Urol Oncol*. 2009 Apr 10. [Epub ahead of print]
34. Fossa SD, Aass N, Winderen M et al. Long-term renal function after treatment for malignant germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2002; 13: 187-189
35. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:1725-32
36. Huddart RA, Norman A, Shahidi M et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:1513-23
37. Sagstuen H, Aass N, Fossa SD et al. Blood pressure and body mass index in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4980-90
38. Nuver J, Smit AJ, van der Meer J et al. Acute chemotherapy-induced cardiovascular changes in patients with testicular cancer *J Clin Oncol* 2005; 23: 9130-37
39. Brydoy M, Fossa SD, Klepp O et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1580-88
40. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1354-65
41. Gilbert DC, Norman AR, Nicholl J, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA. Treating stage I nonseminomatous germ cell tumours with a single cycle of chemotherapy. *BJU Int*. 2006 Jul;98(1):67-9
42. Westermann DH, Schefer H, Thalmann GN, Karamitopoulou-Diamantis E, Fey MF, Studer UE. Long-term followup results of 1 cycle of adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin chemotherapy for high risk clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol*. 2008 Jan;179(1):163-6
43. Albers P, Siener R, Krege S, Schmelz HU, Dieckmann KP, Heidenreich A, et al. German Testicular Cancer Study Group. 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; 20;26(18):2966-72
44. 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, 1;27(13):2122-8
45. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965-1989): modifications of technique and impact on ejaculation. *J Urol* 1993; 149: 237-243
46. Stephenson AJ, Bosl GJ, Bajorin DF, Stasi J, Motzer RJ, Sheinfeld J. Retroperitoneal lymph node dissection in patients with low stage testicular cancer with embryonal carcinoma predominance and/or lymphovascular invasion. *J Urol*, 2005 174:557 - 560
47. Baniel J, Foster RS, Einhorn LH et al (1995) Late relapse of clinical stage I testicular cancer. *J Urol* 154:1370
48. Yoon GH, Stein JP, Skinner DG. Retroperitoneal lymph node dissection in the treatment of low-stage nonseminomatous germ cell tumors of the testicle: an update. *Urol Oncol*, 2005 23:168
49. Jewett MA, Kong YS, Goldberg SD et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for testis tumor with nerve sparing for ejaculation. *J Urol*, 1988 139:1220
50. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS et al. Primary retroperitoneal lymph node dissection in clinical stage A nonseminomatous germ cell testis cancer. Review of the Indiana University experience 1965-1989. *Br J Urol*, 1993; 71:326
51. Donohue JP, Foster RS, Rowland RG et al. Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. *J Urol*, 1990; 144:287.
52. Nicolai N, Miceli R, Necchi A, Biasoni D, Catanzaro M, Milani A, Piva L, Pizzocaro G, Stagni S, Torelli T, Salvioni R. 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 27. [Epub ahead of print]
53. Rassweiler JJ, Scheitlin W, Heidenreich A, Laguna MP, Janetschek G. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: does it still have a role in the management of clinical stage I nonseminomatous testis cancer? A European perspective. *Eur Urol*. 2008; 54(5):1004-15
54. Leibovitch I, Foster RS, Ulbright TM, Donohue JP. Adult primary pure teratoma of the testis. The Indiana experience. *Cancer*. 1995 1;75(9):2244-50
55. Heidenreich A, Moul JW, McLeod DG, Mostofi FK, Engelmann UH. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in mature teratoma of the testis. *J Urol*. 1997;157(1):160-3
56. Heidenreich A, Albers P, Hartmann M, Kliesch S, Kohrmann KU, Krege S, et al. German Testicular Cancer Study Group. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol*. 2003;169(5):1710-4