

Guía clínica sobre el cáncer de testículo

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

© European Association of Urology 2010

ACTUALIZACIÓN LIMITADA EN MARZO DE 2009

ÍNDICE

PÁGINA

1. GENERALIDADES	388
1.1 Métodos	388
2. CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA	389
1. Tumores de células germinativas	389
2. Tumores de los cordones sexuales/estroma gonadal	389
3. Tumores diversos del estroma inespecífico	389
3. DIAGNÓSTICO	389
3.1 Exploración clínica	389
3.2 Estudio por imagen del testículo	390
3.3 Marcadores tumorales séricos en el momento del diagnóstico	390
3.4 Exploración inguinal y orquiectomía	391
3.5 Cirugía con conservación del órgano	391
3.6 Examen anatomopatológico del testículo	391
3.7 Diagnóstico y tratamiento del carcinoma in situ (Tin)	391
3.8 Cribado	392
4. ESTADIFICACIÓN	392
4.1 Pruebas diagnósticas	392
4.2 Marcadores tumorales séricos: cinética de la semivida tras una orquiectomía	392
4.3 Ganglios linfáticos retroperitoneales, mediastínicos y supraclaviculares y vísceras	393
4.4 Estadificación y clasificaciones pronósticas	394
4.5 Factores de riesgo pronósticos	396
5. REPERCUSIÓN EN LA FERTILIDAD Y ASPECTOS RELACIONADOS CON LA FERTILIDAD	397
6. RECOMENDACIONES RELATIVAS AL DIAGNÓSTICO Y LA ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE TESTÍCULO	398
7. TRATAMIENTO: TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS EN ESTADIO I	398
7.1 Seminoma en estadio I	398
7.1.1 Vigilancia	398
7.1.2 Quimioterapia adyuvante	398
7.1.3 Radioterapia adyuvante	399
7.1.4 Linfadenectomía retroperitoneal (LRP)	399
7.1.5 Tratamiento adaptado al riesgo	399
7.2 Recomendaciones relativas al tratamiento del seminoma en estadio I	400
7.3 TCGNS en estadio I	400
7.3.1 Vigilancia	400
7.3.2 Quimioterapia primaria	400
7.3.3 Tratamiento adaptado al riesgo	401
7.3.4 Linfadenectomía retroperitoneal	401
7.4 EC1S con marcadores tumorales séricos elevados (de manera persistente)	402
7.5 Recomendaciones relativas al tratamiento del TCGNS en estadio I	402
8. TRATAMIENTO: TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS METASTÁSICOS	404
8.1 Enfermedad metastásica de bajo volumen (estadio IIA/B)	404
8.1.1 Seminoma en estadio IIA/B	404
8.1.2 Tumores no seminomatosos en estadio IIA/B	404
8.2 Enfermedad metastásica avanzada	405
8.2.1 Quimioterapia primaria	405

8.3	Reestadificación y tratamiento adicional	406
8.3.1	Reestadificación	406
8.3.2	Resección del tumor residual	406
8.3.3	Quimioterapia de consolidación tras la cirugía secundaria	407
8.4	Tratamiento de rescate sistémico en caso de recidiva o enfermedad rebelde	407
8.4.1	Seminoma	407
8.4.2	Tumores no seminomatosos	407
8.4.3	Recidiva tardía (≥ 2 años después del final del tratamiento de primera línea)	408
8.5	Cirugía de rescate	408
8.6	Tratamiento de las metástasis cerebrales	409
8.7	Recomendaciones relativas al tratamiento de los tumores de células germinativas	409
9.	SEGUIMIENTO TRAS EL TRATAMIENTO CURATIVO	409
9.1	Consideraciones generales	409
9.2	Seguimiento: tumores no seminomatosos en estadio I	410
9.2.1	Pruebas complementarias de seguimiento durante la vigilancia	410
9.2.2	Seguimiento después de una LRP con conservación nerviosa	411
9.2.3	Seguimiento tras la quimioterapia adyuvante	412
9.3	Seguimiento: seminoma en estadio I	412
9.3.1	Seguimiento después de la radioterapia	412
9.3.2	Seguimiento durante la vigilancia	412
9.3.3	Seguimiento tras la quimioterapia adyuvante	413
9.4	Seguimiento: enfermedad en estadio II y avanzada (metástasica)	413
10.	TUMORES DEL ESTROMA TESTICULAR	414
10.1	Generalidades	414
10.2	Métodos	414
10.3	Clasificación	414
10.4	Tumores de células de Leydig	414
10.4.1	Epidemiología	414
10.4.2	Anatomía patológica de los tumores de células de Leydig	415
10.4.3	Diagnóstico	415
10.4.4	Tratamiento	415
10.4.5	Seguimiento	416
10.5	Tumores de células de Sertoli	416
10.5.1	Epidemiología	416
10.5.2	Anatomía patológica de los tumores de células de Sertoli	416
10.5.2.1	Clasificación	416
10.5.3	Diagnóstico	416
10.5.4	Tratamiento	417
10.5.5	Seguimiento	417
10.6	Tumor de células de la granulosa	417
10.7	Grupo de tumores del tecoma/fibroma	418
10.8	Otros tumores de los cordones sexuales/estroma gonadal	418
10.9	Tumores que contienen células germinativas y cordones sexuales/estroma gonadal (gonadoblastoma)	418
10.10	Tumores testiculares diversos	418
10.10.1	Tumores de tipos epiteliales ováricos	418
10.10.2	Tumores de los conductos colectores y la red de Haller	418
10.10.3	Tumores (benignos y malignos) del estroma inespecífico	418
11	BIBLIOGRAFÍA	418
11.1	Tumores de células germinativas	418
11.2	Tumores de células no germinativas	438
12.	ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO	440

1. GENERALIDADES

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

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

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

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

Los tumores testiculares presentan tasas excelentes de curación. Los principales factores que contribuyen a ello son: estadificación cuidadosa en el momento del diagnóstico, tratamiento precoz adecuado a base de combinaciones quimioterápicas, con o sin radioterapia y cirugía, así como seguimiento muy estricto y tratamientos de rescate. En el pasado decenio se ha observado una disminución de la demora media hasta el diagnóstico y tratamiento (16). En el tratamiento del cáncer de testículo, la elección del centro en que va a administrarse dicho tratamiento es de capital importancia. Aunque los estadios iniciales pueden tratarse con éxito en un centro que no sea de referencia, la tasa de recidivas es superior (17). En tumores de células germinativas no seminomatosos de mal pronóstico se ha demostrado que la supervivencia global en el contexto de un ensayo clínico dependió del número de pacientes tratados en el centro participante (peor < 5 pacientes incluidos) (18).

1.1 Métodos

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

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

2. CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

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

1. Tumores de células germinativas

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

2. Tumores de los cordones sexuales/estroma gonadal

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

3. Tumores diversos del estroma inespecífico

Tumores epiteliales del ovario

Tumores de los conductos colectores y la red de Haller

Tumores (benignos y malignos) del estroma inespecífico

3. DIAGNÓSTICO

3.1 Exploración clínica

El cáncer de testículo afecta generalmente a varones jóvenes que se encuentran en el tercer o cuarto decenio de vida. Normalmente aparece como una masa unilateral indolora en el escroto o como el hallazgo casual de una masa intraescrotal (30). En el 20 % de los casos aproximadamente,

el primer síntoma consiste en dolor escrotal y hasta el 27 % de los pacientes con cáncer de testículo manifiesta dolor local (1).

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

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

3.2 Estudio por imagen del testículo

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

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

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

3.3 Marcadores tumorales séricos en el momento del diagnóstico

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

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

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

La LDH es un marcador menos específico y su concentración es proporcional al volumen tumoral. Su concentración puede estar elevada en el 80 % de los pacientes con cáncer de testículo avanzado (45). Hay que señalar que las concentraciones negativas de marcadores no descartan el diagnóstico de un tumor de células germinativas. Otro marcador estudiado es la fosfatasa alcalina placentaria (FAP), que podría resultar útil para controlar a los pacientes con seminoma puro. En centros concretos se dispone de marcadores citogenéticos y moleculares, aunque actualmente sólo se emplean en estudios de investigación. La determinación de las concentraciones séricas de AFP, hCG y LDH (en tumores avanzados) es obligatoria, mientras que la de FAP es opcional.

3.4 Exploración inguinal y orquiectomía

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

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

3.5 Cirugía con conservación del órgano

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

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

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

3.6 Examen anatomopatológico del testículo

Requisitos anatomopatológicos imprescindibles:

- Características macroscópicas: lado, tamaño testicular, tamaño máximo del tumor y características macroscópicas del epidídimo, cordón espermático y túnica vaginal.
- Obtención de muestras: un corte de 1 cm² por cada centímetro de diámetro máximo del tumor, incluido el parénquima macroscópico normal (en su caso), la albugínea y el epidídimo, con selección de las zonas sospechosas. Al menos un corte proximal y otro distal del cordón espermático junto con toda zona sospechosa.
- Características microscópicas y diagnóstico: tipo histológico (especificar los componentes individuales y calcular la cantidad en porcentaje) según los criterios de la OMS de 2004 (29):
 - presencia o ausencia de invasión venosa o linfática peritumoral
 - presencia o ausencia de invasión de la albugínea, túnica vaginal, red de Haller, epidídimo o cordón espermático
 - presencia o ausencia de una neoplasia intratubular de células germinativas (Tin) en parénquima no tumoral
- Categoría pT con arreglo a la clasificación TNM (tumor, ganglios [*nodes*], metástasis) de 2002
- Estudios inmunohistoquímicos: en caso de seminoma y tumores de células germinativas mixtos, AFP y hCG.

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

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

3.7 Diagnóstico y tratamiento del carcinoma in situ (Tin)

Se ha recomendado una biopsia contralateral para descartar la presencia de un Tin (51). Aunque se trata de una práctica habitual en algunos países, la baja incidencia de Tin y tumores testiculares

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

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

3.8 Cribado

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

4. ESTADIFICACIÓN

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

Por tanto, resulta imprescindible evaluar:

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

4.1 Pruebas diagnósticas

Las pruebas disponibles en la actualidad comprenden:

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

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

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

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

4.3 Ganglios linfáticos retroperitoneales, mediastínicos y supraclaviculares y vísceras

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

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

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

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

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

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

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

Prueba	Grado de recomendación B	Grado de recomendación C
Marcadores tumorales séricos	Alfafetoproteína hCG LDH (en tumores avanzados)	
TC abdominopélvica	Todos los pacientes	Adolescente delgado
Radiografía de tórax	Seminoma*	
TC de tórax	TCGNS	
Ecografía del testículo	Sospecha clínica y escroto normal a la palpación	

RM	Cuando la TC abdominal no es concluyente	Todos los casos
PET†	Seguimiento de masas residuales en el seminoma	
Otras	En caso de sospecha clínica	

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

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

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

4.4 Estadificación y clasificaciones pronósticas

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

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

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

pT Tumor primario¹

pTX	No se puede evaluar el tumor primario (véase la nota 1)
pT0	Ausencia de datos de tumor primario (por ejemplo, cicatriz histológica en el testículo)
pTis	Neoplasia intratubular de células germinativas (carcinoma in situ)
pT1	Tumor limitado al testículo y epidídimo sin invasión vascular/linfática: el tumor puede invadir la túnica albugínea pero no la túnica vaginal
pT2	Tumor limitado al testículo y epidídimo con invasión vascular/linfática, o tumor que se extiende por la túnica albugínea con afectación de la túnica vaginal
pT3	El tumor invade el cordón espermático con o sin invasión vascular/linfática
pT4	El tumor invade el escroto con o sin invasión vascular/linfática

Ganglios linfáticos regionales Clasificación clínica

pTX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
pTX	Ausencia de metástasis ganglionares regionales
pTX	Metástasis con una masa ganglionar de 2 cm o menos en su eje mayor o varios ganglios regionales, ninguno de ellos mayor de 2 cm en su eje mayor
pTX	Metástasis con una masa ganglionar mayor de 2 cm, pero sin superar los 5 cm en su eje mayor, o varios ganglios regionales, cualquier masa mayor de 2 cm pero sin superar los 5 cm en su eje mayor
pTX	Metástasis con una masa ganglionar mayor de 5 cm en su eje mayor

Clasificación anatomopatológica

pTX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
pTX	Ausencia de metástasis ganglionares regionales
pTX	Metástasis con una masa ganglionar de 2 cm o menos en su eje mayor y 5 o menos ganglios positivos, ninguno de ellos mayor de 2 cm en su eje mayor
pTX	Metástasis con una masa ganglionar mayor de 2 cm, pero sin superar los 5 cm en su eje mayor, o más de 5 ganglios positivos, ninguno de ellos mayor 5 cm, o datos o extensión extraganglionar del tumor
pTX	Metástasis con una masa ganglionar mayor de 5 cm en su eje mayor

Metástasis a distancia

pTX	No se pueden evaluar las metástasis a distancia
pTX	Ausencia de metástasis a distancia
pTX	Metástasis a distancia
pTX	Ganglios linfáticos no regionales o pulmón
pTX	Otros lugares

Marcadores tumorales séricos

pTX	Estudios de marcadores séricos no disponibles o no realizados		
pTX	Concentraciones de marcadores séricos dentro de los límites normales		
	LDH (U/l)	hCG (mUI/ml)	AFP (ng/ml)
S1	< 1.5 x N y	< 5,000 y	< 1,000
S2	1.5-10 x N o	5,000-50,000 o	1,000-10,000
S3	> 10 x N o	> 50,000 o	> 10,000

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

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

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

Estadio IA	pT1	N0	M0	S0
Estadio IB	pT2,pT3 o pT4	N0	M0	S0
Estadio IS	Cualquier paciente/TX	N0	M0	S0-3

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

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

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

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

<p>Grupo de buen pronóstico <i>No seminomatoso (56 % de los casos)</i> SSP a los 5 años del 89 % Supervivencia a los 5 años del 92 %</p>	<p><i>Todos los criterios siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Primario de testículo/retroperitoneal • Ausencia de metástasis viscerales extrapulmonares • AFP < 1.000 ng/ml • hCG < 5.000 UI/l (1.000 ng/ml) • LDH < 1,5 veces el LSN
<p><i>Seminoma (90 % de los casos)</i> SSP a los 5 años del 82 % Supervivencia a los 5 años del 86 %</p>	<p><i>Todos los criterios siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cualquier localización primaria • Ausencia de metástasis viscerales extrapulmonares • AFP normal • Cualquier hCG • Cualquier LDH
<p>Grupo de pronóstico intermedio <i>No seminomatoso (28 % de los casos)</i> SSP a los 5 años del 75 % Supervivencia a los 5 años del 80 %</p>	<p><i>Todos los criterios siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Primario de testículo/retroperitoneal • Ausencia de metástasis viscerales extrapulmonares • AFP > 1.000 y < 10.000 ng/ml o • hCG > 5.000 y < 50.000 UI/l o • LDH > 1,5 y < 10 veces el LSN
<p><i>Seminoma (10 % de los casos)</i> SSP a los 5 años del 67 % Supervivencia a los 5 años del 72 %</p>	<p><i>Cualquiera de los criterios siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cualquier localización primaria • Metástasis viscerales extrapulmonares • AFP normal • Cualquier hCG • Cualquier LDH
<p>Grupo de mal pronóstico <i>No seminomatoso (16 % de los casos)</i> SSP a los 5 años del 41 % Supervivencia a los 5 años del 48 %</p>	<p><i>Cualquiera de los criterios siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Primario mediastínico • Metástasis viscerales extrapulmonares • AFP > 10.000 ng/ml o • hCG > 50.000 UI/l (10.000 ng/ml) o • LDH > 10 veces el LSN
<p><i>Seminoma</i> Ningún paciente clasificado como de mal pronóstico</p>	

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

4.5 Factores de riesgo pronósticos

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

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

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

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

	Para el seminoma	Para los tumores no seminomatosos
Anatomopatológicos (en relación con el estadio I) Tipo histopatológico	<ul style="list-style-type: none"> • Tamaño del tumor (> 4 cm) • Invasión de la red de Haller 	<ul style="list-style-type: none"> • Invasión vascular/linfática intra o peritumoral • Tasa de proliferación > 70 % • Porcentaje de carcinoma embrionario > 50 %
Clínicos (en relación con la enfermedad metastásica)		
<ul style="list-style-type: none"> • Localización primaria • Elevación de la concentración de marcadores tumorales • Presencia de metástasis viscerales extrapulmonares 		

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

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

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

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

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

7. TRATAMIENTO: TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS EN ESTADIO I

7.1 Seminoma en estadio I

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

7.1.1 Vigilancia

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

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

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

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

7.1.2 Quimioterapia adyuvante

En un ensayo conjunto del *Medical Research Council* (MRC) y la Organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer (EORTC, *European Organisation for Research and Treatment*

of Cancer) (estudio MRC TE 19), en el que se comparó un ciclo de carboplatino (área bajo la curva [AUC] de 7) con radioterapia adyuvante, no se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de recidivas, el tiempo hasta la recidiva y la supervivencia tras una mediana de seguimiento de 4 años (94). Por consiguiente, el tratamiento adyuvante con carboplatino es una alternativa a la radioterapia o la vigilancia en el seminoma en estadio I (89, 90, 94). Parece que dos ciclos de carboplatino adyuvante reducen aún más la tasa de recidivas hasta el orden del 1 %-3 % (95, 96), aunque se requiere una mayor experiencia y más observaciones a largo plazo.

7.1.3 Radioterapia adyuvante

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

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

7.1.4 Linfadenectomía retroperitoneal (LRP)

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

7.1.5 Tratamiento adaptado al riesgo

Con los criterios de un tamaño del tumor > 4 cm y la invasión de la red de Haller se puede subdividir a los pacientes con seminoma en estadio I en un grupo de alto riesgo y otro de bajo riesgo de presentar metástasis ocultas. Los pacientes con y sin factores de riesgo presentan un riesgo de enfermedad oculta del 32 % y 12 %, respectivamente. Un metaanálisis de estudios retrospectivos introdujo estos factores de riesgo (20). En un estudio prospectivo basado en estos factores de riesgo (sin factores de riesgo: vigilancia; ambos factores de riesgo: dos ciclos de carboplatino con un AUC de 7) se demostró la viabilidad de una estrategia adaptada al riesgo. Datos iniciales con un seguimiento limitado indican que los pacientes sin ningún factor de riesgo tienen un riesgo de recidiva a los 5 años del 6,0 %. Los pacientes de alto riesgo tratados con carboplatino presentan una tasa de recidivas del 3,3 % (106).

7.2 Recomendaciones relativas al tratamiento del seminoma en estadio I

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

7.3 TCGNS en estadio I

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

7.3.1 Vigilancia

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

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

7.3.2 Quimioterapia primaria

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

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

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

7.3.3 Tratamiento adaptado al riesgo

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

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

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

7.3.4 Linfadenectomía retroperitoneal

Cuando se practica una LRP, alrededor del 30 % de los pacientes presenta metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales, lo que corresponde a una enfermedad en estadio anatomopatológico II (EAP2) (105, 127, 128). Cuando no se identifican metástasis retroperitoneales en la LRP (EAP1), aproximadamente el 10 % de los pacientes en EAP1 presentará recidivas en focos distantes (77, 111, 129-131).

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

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

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

El seguimiento tras la LRP es mucho más sencillo y más barato que el que se realiza durante la vigilancia después de la orquiectomía debido a la menor necesidad de TC abdominales (132). Es posible que una LRP laparoscópica sea una buena alternativa a una LRP abierta de estadificación, si

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

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

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

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

7.5 Recomendaciones relativas al tratamiento del TCGNS en estadio I

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

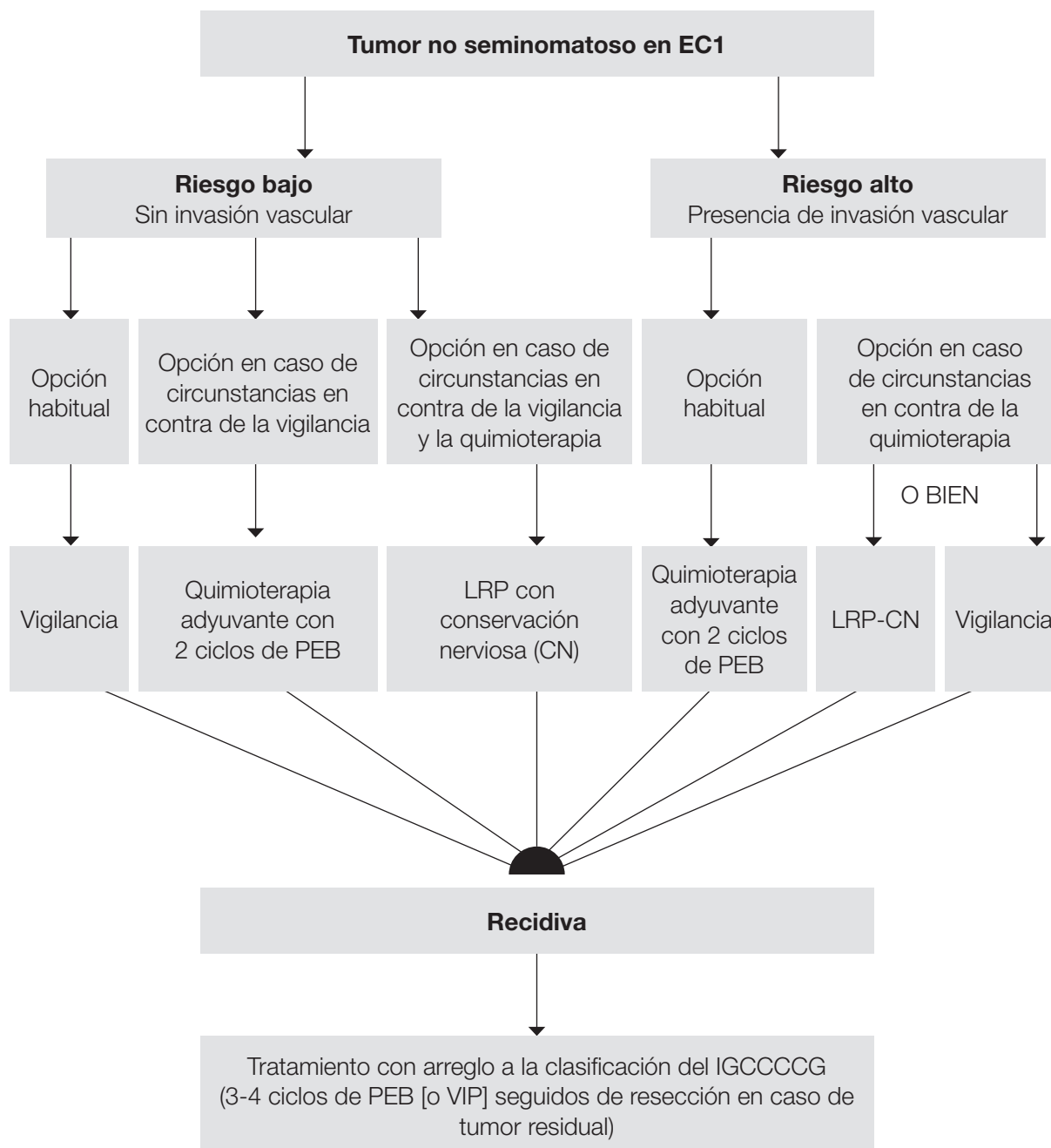
Tabla 5: Tratamientos adaptados al riesgo del EC1 en función de la invasión vascular o vigilancia

	GR
EC1A (pT1, sin invasión vascular): riesgo bajo	
1. Si el paciente se muestra de acuerdo y está capacitado para cumplir una política de vigilancia, debe recomendarse un seguimiento estrecho a largo plazo (al menos 5 años).	B
2. La quimioterapia adyuvante o la LRP con conservación nerviosa en los pacientes de bajo riesgo siguen siendo opciones para los que no desean someterse a vigilancia. Cuando la LRP revela una enfermedad PN+ (afectación ganglionar) debe contemplarse la quimioterapia con dos ciclos de PEB.	A
EC1B (pT2-pT4): riesgo alto	
1. Debe recomendarse la quimioterapia primaria con dos ciclos de PEB.	B
2. La vigilancia o la LRP con conservación nerviosa en los pacientes de alto riesgo siguen siendo opciones para los que no desean someterse a quimioterapia adyuvante. Cuando se identifica un estadio anatomopatológico II en la LRP, debe contemplarse la administración de más quimioterapia.	A

GR = grado de recomendación.

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

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



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

8. TRATAMIENTO: TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS METASTÁSICOS

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

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

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

8.1.1 Seminoma en estadio IIA/B

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

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

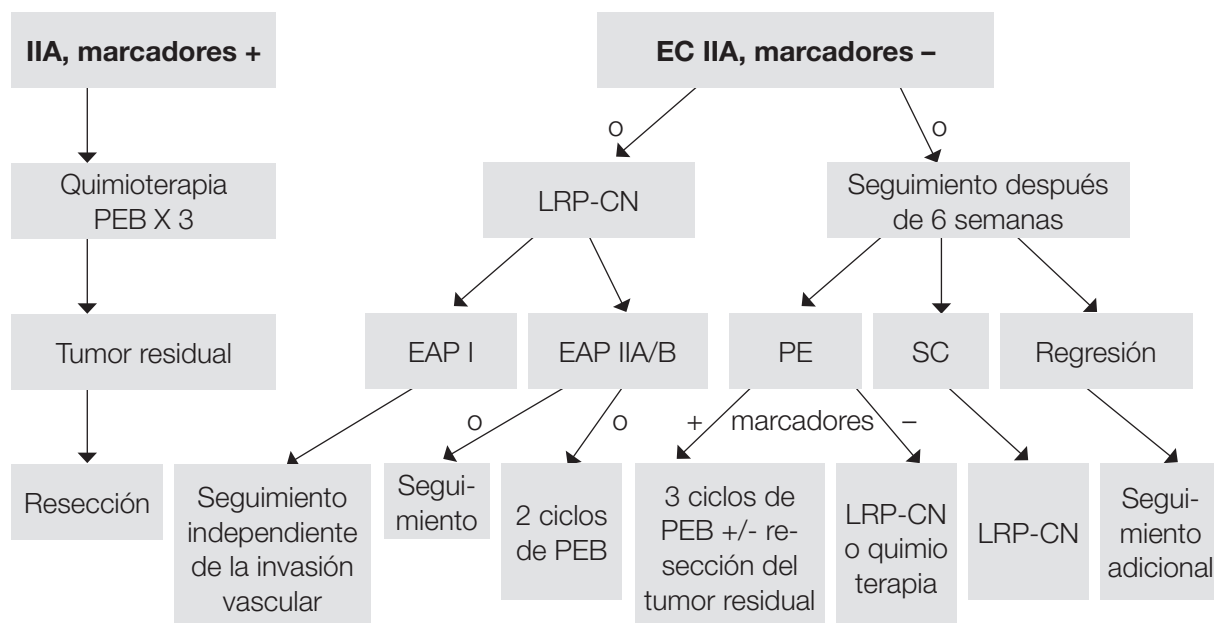
8.1.2 Tumores no seminomatosos en estadio IIA/B

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

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

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

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



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

8.2 Enfermedad metastásica avanzada

8.2.1 Quimioterapia primaria

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

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

Medicamento	Posología	Duración de los ciclos
Cisplatino	20 mg/m ²	Días 1-5*
Etopósido	100 mg/m ²	Días 1-5
Bleomicina	30 mg (bolo)	Días 1, 8, 15

*Más hidratación.

PEB = cisplatino, etopósido, bleomicina

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

El grupo de 'pronóstico intermedio' según el IGCCCG se ha definido como los pacientes con una tasa de supervivencia a los 5 años del 80 %. Los datos disponibles respaldan la administración de cuatro ciclos de PEB como tratamiento de referencia (146, 169). Debido al pronóstico generalmente menos favorable de los pacientes de este grupo con respecto a los de 'buen pronóstico', pueden

ser tratados en ensayos prospectivos como, por ejemplo, el estudio del *Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group* de la EORTC con PEB frente a PEB + paclitaxel (169).

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

8.3 Reestadificación y tratamiento adicional

8.3.1 Reestadificación

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

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

8.3.2 Resección del tumor residual

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

La FDG-PET tiene un valor pronóstico elevado en los pacientes con masas residuales después del tratamiento del seminoma. En los pacientes con masas residuales > 3 cm ha de realizarse una FDG-PET para obtener más información sobre la viabilidad de estas masas residuales. En los pacientes con masas residuales < 3 cm, el uso de la FDG-PET es opcional (189).

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

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

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

8.3.3 Quimioterapia de consolidación tras la cirugía secundaria

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

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

8.4.1 Seminoma

La quimioterapia de rescate combinada a base de cisplatino provocará remisiones a largo plazo en aproximadamente el 50 % de los pacientes con recidiva tras la quimioterapia de primera línea (222). Los regímenes de elección son cuatro ciclos de PEI/VIP (etopósido, ifosfamida, cisplatino), cuatro ciclos de TIP (paclitaxel, ifosfamida, cisplatino) o cuatro ciclos de VeIP (vinblastina, ifosfamida, cisplatino). En la actualidad, es imposible determinar si la quimioterapia combinada a base de cisplatino administrada en dosis convencionales resulta suficiente como primer tratamiento de rescate o si debe intentarse una intensificación precoz del primer tratamiento de rescate con quimioterapia en dosis altas (223). Por consiguiente, es de capital importancia que estos pacientes excepcionales sean tratados en el contexto de ensayos clínicos y en centros con experiencia.

8.4.2 Tumores no seminomatosos

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

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

Quimioterápicos	Posología	Duración de los ciclos
PEI/VIP		
Cisplatino*	20 mg/m ²	Días 1-5
Etopósido	75-100 mg/m ²	Días 1-5
Ifosfamida†	1.2 g/m ²	Días 1-5
TIP		
Paclitaxel	250 mg/m ²	infusión continua durante 24 horas el día 1
Ifosfamida†	1.5 g/m ²	Días 2-5
Cisplatino*	25 g/m ²	Días 2-5
VeIP		
Vinblastina	0.11 mg/kg	Días 1 + 2
Ifosfamida†	1.2 g/m ²	Días 1-5
Cisplatino*	20 mg/m ²	Días 1-5

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

*Más hidratación.

†Más protección con mesna.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8.5 Cirugía de rescate

Los tumores residuales tras la quimioterapia de rescate deben resecarse en las 4-6 semanas siguientes a la normalización de los marcadores o cuando éstos alcanzan una meseta. En caso de progresión según los marcadores tras el tratamiento de rescate y ausencia de otras opciones de quimioterapia, ha de plantearse la resección de los tumores residuales ('cirugía a la desesperada') cuando la resección completa de todos los tumores parece viable (puede lograrse una supervivencia a largo plazo del 25 % aproximadamente) (181, 205, 213, 216, 243-252).

8.6 Tratamiento de las metástasis cerebrales

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

8.7 Recomendaciones relativas al tratamiento de los tumores de células germinativas

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

GR = grado de recomendación

9. SEGUIMIENTO TRAS EL TRATAMIENTO CURATIVO

9.1 Consideraciones generales

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

- El intervalo entre la exploración y la duración de la prueba debe ser coherente con el momento de máximo riesgo de recidiva y la evolución natural del tumor.
- Las pruebas deben centrarse en los lugares más probables de recidiva y deben presentar un valor predictivo elevado, tanto positivo como negativo.
- Ha de disponerse de un tratamiento que logre la curación de la recidiva, una prolongación significativa de la vida o el alivio de los síntomas. El inicio de un tratamiento más precoz debería mejorar el resultado con respecto al administrado cuando el paciente se torna sintomático como consecuencia de la recidiva tumoral.
- El mayor riesgo de segundas neoplasias malignas, tanto en el foco primario como en otros tejidos que podrían haber estado expuestos a los mismos carcinógenos, o en los que existen

datos epidemiológicos de un mayor riesgo, también debería orientar las pruebas a solicitar. También han de tenerse en cuenta las complicaciones malignas y no malignas del tratamiento. Estas pruebas deben realizarse con una frecuencia y duración coherentes con la naturaleza del riesgo, e incluir tan sólo pruebas con valores predictivos positivos y negativos elevados.

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

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

9.2 Seguimiento: tumores no seminomatosos en estadio I

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

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

- vigilancia
- LRP con conservación nerviosa
- quimioterapia adyuvante.

9.2.1 Pruebas complementarias de seguimiento durante la vigilancia

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

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

seguimiento recomendado (tabla 8) incluye los requisitos mínimos de estudios de imagen y se añaden recomendaciones de otras pruebas de vigilancia.

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

Procedimiento	Año			
	1	2	3-5	6-10
Exploración física	4 veces	4 veces	Dos veces al año	Una vez al año
Marcadores tumorales	4 veces	4 veces	Dos veces al año	Una vez al año
Radiografía de tórax	Dos veces	Dos veces		
TC abdominopélvica	Dos veces (a los 3 y 12 meses)			

TC = tomografía computarizada.

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

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

9.2.2 Seguimiento después de una LRP con conservación nerviosa

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

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

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

Procedimiento	Año			
	1	2	3-5	6-10
Exploración física	4 veces	4 veces	Dos veces al año	Una vez al año
Marcadores tumorales	4 veces	4 veces	Dos veces al año	Una vez al año
Radiografía de tórax	Dos veces	Dos veces		
TC abdominopélvica	Una vez	Una vez		

TC = tomografía computarizada.

9.2.3 Seguimiento tras la quimioterapia adyuvante

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

9.3 Seguimiento: seminoma en estadio I

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

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

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

9.3.1 Seguimiento después de la radioterapia

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

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

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

Procedimiento	Año			
	1	2	3-5	6-10
Exploración física	3 veces	3 veces	Dos veces al año	Una vez al año
Marcadores tumorales	3 veces	3 veces	Dos veces al año	Una vez al año
Radiografía de tórax	Dos veces al año	Dos veces al año	Una vez al año	Una vez al año
TC abdominopélvica	Dos veces al año	Dos veces al año	Una vez al año	Una vez al año

TC = tomografía computarizada.

9.3.2 Seguimiento durante la vigilancia

El riesgo actuarial de recidivas a los 5 años oscila entre el 6 % (riesgo bajo) y el 20 % (106, 278-282). No hay un mayor riesgo de muerte. La mediana del tiempo hasta la recidiva oscila entre 12 y 18 me-

ses, aunque hasta el 29 % de las recidivas aparecen más tarde (87, 283). Los lugares de recidiva son los ganglios linfáticos PA en hasta el 82 % de los casos; los ganglios pélvicos, los ganglios inguinales y los pulmones también pueden resultar afectados (87, 284-288). Dada la tasa elevada y, a menudo, tardía de recidivas, resulta imprescindible un seguimiento estrecho y activo durante al menos 5 años (289) (véase la tabla 10).

9.3.3 Seguimiento tras la quimioterapia adyuvante

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

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

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

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

- Los principales motivos de fracaso del tratamiento en el TCGNS avanzado son (291, 295, 296):
- presencia de enfermedad voluminosa que no responde totalmente a la quimioterapia
- teratoma residual irresecable después de la quimioterapia
- presencia o desarrollo de elementos no germinativos quimiorresistentes, que representan el 8,2 % de los casos.

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

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

Procedimiento	Año			
	1	2	3-5	6-10
Exploración física	4 veces	4 veces	Dos veces al año	Una vez al año
Marcadores tumorales	4 veces	4 veces	Dos veces al año	Una vez al año
Radiografía de tórax	4 veces	4 veces	Dos veces al año	Una vez al año
TC abdominopélvica*†	Dos veces	Dos veces	Una vez al año	Una vez al año
TC de tórax†‡	Como se indica	Como se indica	Como se indica	Como se indica
TC cerebral§	Como se indica	Como se indica	Como se indica	Como se indica

TC = tomografía computarizada.

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

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

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

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

10. TUMORES DEL ESTROMA TESTICULAR

10.1 Generalidades

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

10.2 Métodos

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

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

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

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

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

10.3 Clasificación

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

10.4 Tumores de células de Leydig

10.4.1 Epidemiología

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

10.4.2 Anatomía patológica de los tumores de células de Leydig

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

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

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

10.4.3 Diagnóstico

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

La evaluación diagnóstica debe incluir marcadores tumorales, hormonas (al menos testosterona, LH y FSH; en caso de no ser concluyente, también estrógenos, estradiol, progesterona y cortisol), ecografía de ambos testículos y TC de tórax y abdomen. En la ecografía es posible observar lesiones hipocóicas, pequeñas y bien definidas con hipervascularización, aunque el aspecto es variable e indistinguible de los tumores de células germinativas (16, 17). La proporción de tumores metastásicos en todos los casos clínicos publicados sólo es del 10 %. En las tres series más extensas con un seguimiento más prolongado se identificaron 18 tumores metastásicos en un total de 83 casos (21,7 %) (1-3). Los signos histopatológicos de malignidad se han descrito anteriormente (véase la sección 4.2) (1, 10). Además, los pacientes de edad avanzada corren un mayor riesgo de tener un tumor con potencial maligno.

10.4.4 Tratamiento

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

En los tumores del estroma con signos histológicos de malignidad, especialmente en pacientes de edad avanzada, se recomienda una orquiectomía con linfadenectomía retroperitoneal para prevenir la aparición de metástasis (19). Sin signos histológicos de malignidad, se recomienda una estrategia

individualizada de vigilancia tras la orquiectomía (el seguimiento mediante TC quizá sea lo más idóneo porque no se dispone de marcadores tumorales específicos).

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

10.4.5 Seguimiento

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

10.5 Tumores de células de Sertoli

10.5.1 Epidemiología

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

10.5.2 Anatomía patológica de los tumores de células de Sertoli

El tumor está bien circunscrito, es de color amarillo, marrón o blanco y tiene un diámetro medio de 3,5 cm (4). Desde el punto de vista microscópico, las células son eosinófilas o pálidas y tienen un citoplasma vacuolado. Los núcleos son regulares, con surcos, y puede haber inclusiones. La disposición de las células es tubular o sólida; es posible encontrar un patrón pseudocordonal o reticular. El estroma es fino y capilar, si bien en algunos casos predomina un aspecto esclerosante. Las células expresan vimentina, citoqueratinas, inhibina (40 %) y proteína S-100 (30 %) (4).

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

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

10.5.2.1 Clasificación

Se han descrito tres subtipos (20):

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

10.5.3 Diagnóstico

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

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

Los tumores de células de Sertoli suelen ser hipoecoicos en la ecografía, aunque pueden tener un aspecto variante, por lo que no es posible distinguirlos con seguridad de tumores de células germina-

tivas (20). Tan sólo la forma calcificante de células grandes tiene una imagen característica con focos intensamente ecógenos debido a calcificación (27, 28).

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

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

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

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

10.5.4 Tratamiento

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

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

10.5.5 Seguimiento

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

10.6 Tumor de células de la granulosa

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

El tipo juvenil es benigno. Se trata del tumor congénito más frecuente del testículo y representa el 6,6 % de todas las neoplasias testiculares prepuberales. El aspecto quístico es característico de este tipo de tumor (31).

En el tipo adulto, la edad media en el momento de presentación es de 44 años. La morfología característica es la de un tumor homogéneo, de color amarillo-gris, con células alargadas con surcos en disposición microfolicular y con cuerpos de Call-Exner.

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

10.7 Grupo de tumores del tecoma/fibroma

Estos tumores son muy raros y benignos (7).

10.8 Otros tumores de los cordones sexuales/estroma gonadal

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

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

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

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

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

10.10 Tumores testiculares diversos

10.10.1 Tumores de tipos epiteliales ováricos

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

10.10.2 Tumores de los conductos colectores y la red de Haller

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

10.10.3 Tumores (benignos y malignos) del estroma inespecífico

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

11 BIBLIOGRAFÍA

11.1 Tumores de células germinativas

1. Richie JP. Neoplasms of the testis, in Walsh PC et al. (eds). Campbell's Urology. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 1997: pp. 2411-2452.
2. Schottenfeld D, Warshauer ME, Sherlock S, Zauber AG, Leder M, Payne R. The epidemiology of testicular cancer in young adults. Am J Epidemiol 1980 Aug;112(2):232-46.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6106385>
3. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol* 2003 Jul;170(1):5-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796635>
 4. McGlynn KA, Devesa SS, Sigurdson AJ, Brown LM, Tsao L, Tarone RE. Trends in the incidence of testicular germ cell tumours in the United States. *Cancer* 2003 Jan;97(1):63-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12491506>
 5. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997 Nov;337(4):242-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9227931>
 6. Kuczyk MA, Serth J, Bokemeyer C, Jonassen J, Machtens S, Werner M, Jonas U. Alterations of the p53 tumour suppressor gene in carcinoma in situ of the testis. *Cancer* 1996 Nov;78(9):1958-66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8909317>
 7. Looijenga LH, Gillis AJ, Stoop H, Hersmus R, Oosterhuis JW. Relevance of microRNAs in normal and malignant development, including human testicular germ cell tumours. *Int J Androl* 2007 Aug;30(4):304-14; discussion 314-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17573854>
 8. Reuter VE. Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors. *Mod Pathol* 2005 Feb;18(Suppl 2):S51-S60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15761466>
 9. Osterlind A, Berthelsen JG, Abildgaard N, Hansen SO, Hjalgrim H, Johansen B, Munck-Hansen J, Rassmussen LH. Risk of bilateral testicular germ cell tumours in Denmark: 1960-1984. *J Natl Cancer Inst* 1991 Oct;83(19):1391-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1656057>
 10. Moller H, Prener A, Skakkebaek NE. Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy and genital malformations: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control* 1996 Mar;7(2):264-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8740739>
 11. 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;80(10):1954-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9366298>
 12. Forman D, Oliver RT, Brett AR, Marsh SG, Moses JH, Bodmer JG, Chilvers CE, Pike MC. Familial testicular cancer: a report of the UK family register, estimation of risk and a HLA class 1 sib-pair analysis. *Br J Cancer* 1992 Feb;65(2):255-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1739626>
 13. Weestergaard T, Olsen JH, Frisch M, Kroman N, Nielsen JW, Melbye M. Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population based study. *Int J Cancer* 1996 May;66(5):627-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8647624>
 14. Dieckmann KP, Loy V, Buttner P. Prevalence of bilateral germ cell tumours and early detection based on contralateral testicular intra-epithelial neoplasia. *Br J Urol* 1993 Mar;71(3):340-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8386582>
 15. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Is risk of testicular cancer related to the body size? *Eur Urol* 2002 Dec;42(6):564-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12477651>
 16. Wanderas EH, Tretli S, Fossa SD. Trends in incidence of testicular cancer in Norway 1955-1992. *Eur J Cancer* 1995 Nov;31A(12):2044-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8562163> 2009 29
 17. Jones A, Fergus JN, Chapman J, Houghton L. Is surveillance for stage I germ cell tumours of the testis appropriate outside a specialist centre? *BJU Int* 1999 Jul;84(1):79-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10444129>
 18. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, Fossa SD, Mead GM, de Wit R, de Mulder PH, Neymark N, Lallemand E, Kaye SB. Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J Natl Cancer Inst* 1999 May;91(10):839-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10340903>
 19. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Horwich A, Klepp O, Laguna MP, Pizzocaro G. Guidelines on testicular cancer. *Eur Urol* 2005 Dec;48(6):885-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126333>

20. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, von der Maase H. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2002 Nov;20(22):4448-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12431967>
21. Shelley MD, Burgon K, Mason MD. Treatment of testicular germ-cell cancer: a cochrane evidencebased systematic review. *Cancer Treat Rev* 2002 Oct;28(5):237-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12435371>
22. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bamberg M, Bodrogi I, Bokemeyer C, Cavallin-Ståhl E, Classen J, Clemm C, Cohn-Cedermark G, Culine S, Daugaard G, De Mulder PH, De Santis M, de Wit M, de Wit R, Derigs HG, Dieckmann KP, Dieing A, Droz JP, Fenner M, Fizazi K, Flechon A, Fosså SD, del Muro XG, Gauler T, Geczi L, Gerl A, Germa-Lluch JR, Gillessen S, Hartmann JT, Hartmann M, Heidenreich A, Hoeltl W, Horwich A, Huddart R, Jewett M, Joffe J, Jones WG, Kisbenedek L, Klepp O, Kliesch S, Koehrmann KU, Kollmannsberger C, Kuczyk M, Laguna P, Galvis OL, Loy V, Mason MD, Mead GM, Mueller R, Nichols C, Nicolai N, Oliver T, Ondrus D, Oosterhof GO, Ares LP, Pizzocaro G, Pont J, Pottek T, Powles T, Rick O, Rosti G, Salvioni R, Scheiderbauer J, Schmelz HU, Schmidberger H, Schmoll HJ, Schrader M, Sedlmayer F, Skakkebaek NE, Sohaib A, Tjulandin S, Warde P, Weinknecht S, Weissbach L, Wittekind C, Winter E, Wood L, von der Maase H. 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 Uro*. 2008 Mar;53(3):478-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191324>
23. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bamberg M, Bodrogi I, Bokemeyer C, Cavallin-Ståhl E, Classen J, Clemm C, Cohn-Cedermark G, Culine S, Daugaard G, De Mulder PH, De Santis M, de Wit M, de Wit R, Derigs HG, Dieckmann KP, Dieing A, Droz JP, Fenner M, Fizazi K, Flechon A, Fosså SD, del Muro XG, Gauler T, Geczi L, Gerl A, Germa-Lluch JR, Gillessen S, Hartmann JT, Hartmann M, Heidenreich A, Hoeltl W, Horwich A, Huddart R, Jewett M, Joffe J, Jones WG, Kisbenedek L, Klepp O, Kliesch S, Koehrmann KU, Kollmannsberger C, Kuczyk M, Laguna P, Galvis OL, Loy V, Mason MD, Mead GM, Mueller R, Nichols C, Nicolai N, Oliver T, Ondrus D, Oosterhof GO, Paz-Ares L, Pizzocaro G, Pont J, Pottek T, Powles T, Rick O, Rosti G, Salvioni R, Scheiderbauer J, Schmelz HU, Schmidberger H, Schmoll HJ, Schrader M, Sedlmayer F, Skakkebaek NE, Sohaib A, Tjulandin S, Warde P, Weinknecht S, Weissbach L, Wittekind C, Winter E, Wood L, von der Maase H. 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 II. *Eur Urol* 2008 Mar;53(3):497-513. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191015>
24. Deutsche Krebsgesellschaft: Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hodentumoren auf Grundlage evidenzbasierter Medizin (EBM). Souchon R, Schmoll HJ, Krege S, for the German Testicular Cancer Study Group (eds). *Qualitätsicherung in der Onkologie*. 1st edn. München-Bern-Wien-New York- Zuckschwerdt, 2002. [German Cancer Society: Evidence-based guideline for the assessment and treatment of testicular tumours] [article in German]
25. The Royal College of Radiologists' Clinical Oncology Network in partnership with Scottish Intercollegiate Network 2000.[No authors listed] Guidelines on the management of adult testicular germ cell tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000;12(5):S173-S210. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11315727>
26. Diagnostiek en behandeling van kiemceltumoren van de testis. Richtlijnen Nederlandse Vereniging voor urologie. No 14. [Diagnosis and treatment of testicular germ cell tumours. Dutch Urological Society guidelines] [article in Dutch] <http://www.oncoline.nl/> 30 2009
27. 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 nonseminomatous testicular cancer: a practice guideline. *Can J Urol* 2001 Feb;8(1):1184-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11268306>
28. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [accessed February 2009].
29. WHO histological classification of testis tumours, In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, eds. *Pathology & Genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyons: IARC Press, 2004: 218, pp. 250-262.
30. Germa-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Arranz JA, Guma J, Alba E, Satre J, Aparicio J, Fernández A, Barnadas A, Terrassa J, Sáenz A, Almenar D, López-Brea M, Climent MA, Sánchez MA, Lasso de

- la Vega R, Berenguer G, Pérez X; Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol* 2002 Dec;42(6):553-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12477650>
31. Skakkebaek NE. Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet* 1972 Sep;2(7776):516-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4115573>
 32. Richie JP, Birnholz J, Garnick MB. Ultrasonography as a diagnostic adjunct for the evaluation of masses in the scrotum. *Surg Gynecol Obstet* 1982 May;154(5):695-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7071705>
 33. Doherty FJ. Ultrasound of the nonacute scrotum, in Raymond HW et al. (eds). *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. New York: WB Saunders, 1991, pp. 131-156.
 34. Comiter CV, Benson CJ, Capelouto CC, Kantoff P, Shulman L, Richie JP, Loughlin KR. Nonpalpable intratesticular masses detected sonographically. *J Urol* 1995 Oct;154(4):1367-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658540>
 35. Friedrich M, Claussen CD, Felix R. Immersion ultrasound of testicular pathology. *Radiology* 1981 Oct;141(1):235-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7291531>
 36. Glazer HS, Lee JKT, Melson GL, McClennan BL. Sonographic detection of occult testicular neoplasm. *ARJ Am J Roentgenol* 1982 Apr;138(4):673-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6978030>
 37. Bockrath JM, Schaeffer AJ, Kiess MS, Nieman HL. Ultrasound Identification of impalpable testicle tumour. *J Urol* 1983 Aug;130(2):355-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6876291>
 38. Shawker TH, Javadpour N, O'Leary T, Shapiro E, Krudy AG. Ultrasonographic detection of 'burnedout' primary testicular germ cell tumours in clinically normal testes. *J Ultrasound Med* 1983 Oct;2(10): 477-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6313958>
 39. Lenz S, Giwercman A, Skakkebaek NE, Bruun E, Frimodt-Møller C. Ultrasound in detection of early neoplasia of the testis. *Int J Androl* 1987 Feb;10(1):187-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2884185>
 40. Thurnher S, Hricak H, Carroll PR, Pobielski RS, Filly RA. Imaging the testis: comparison between MR imaging and US. *Radiology* 1988 Jun;167(3):631-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3283834>
 41. Mattrey RF. Magnetic resonance imaging of the scrotum. *Semin Ultrasound CT MR* 1991 Apr;12(2):95- 108.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1863480>
 42. Rholl KS, Lee JKT, Ling D, Heiken JP, Glazer HS. MR imaging of the scrotum with a high resolution surface coil. *Radiology* 1987 Apr;163(1):99-103.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3547497>
 43. Johnson JO, Mattrey RF, Phillipson J. Differentiation of seminomatous from nonseminomatous testicular tumours with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154(3):539-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2106218>
 44. Klein EA. Tumour markers in testis cancer. *Urol Clin North Am* 1993 Feb;20(1):67-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7679533>
 45. Peyret C. Tumeurs du testicule. Synthèse et recommandations en onco-urologie. *Prog Urol* 1993;2:60- 4. [Testicular tumours. Summary of onco-urological recommendations] [article in French] 2009 31
 46. Javadpour N. The role of biologic markers in testicular cancer. *Cancer* 1980 Apr;45(7 Suppl):1755-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6154517>
 47. Heidenreich A, Weissbach L, Holth W, Albers P, Kliesch S, Kohrmann KU, Dieckmann KP. German Testicular Cancer Study Group. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumour of the testis. *J Urol* 2001 Dec;166(6):2161-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696727>
 48. Petersen PM, Giwercman A, Daugaard G, Rorth M, Petersen JH, Skakkebaek NE, Hansen SW, von der Maase H. Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis. *J Clin Oncol* 2002 Aug;20(6):1537-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11896102>

49. Heidenreich A, Höftl 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052478>
50. Weissbach L. Organ preserving surgery of malignant germ cell tumours. *J Urol* 1995 Jan;153(1):90-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966800>
51. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8955658>
52. Von der Maase H, Rorth M, Walbom-Jorgensen S, Sørensen BL, Christophersen IS, Hald T, Jacobsen GK, Berthelsen JG, Skakkebaek NE. Carcinoma-in-situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986 Nov; 293(6559):1398- 401.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3026550>
53. Harland SJ, Cook PA, Fossa SD, Horwich A, Mead GM, Parkinson MC, Roberts JT, Stenning SP. Intratubular germ cell neoplasia of contralateral testis in testicular cancer: defining a high risk group. *J Urol* 1998 Oct;160(4):1353-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751353>
54. Tabernero J, Paz-Ares L, Salazar R, Lianes P, Guerra J, Borrás J, Villavicencio H, Leiva O, Cortés- Funes H. Incidence of contralateral germ cell testicular tumours 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665868>
55. Herr HW, Sheinfeld J. Is biopsy of the contralateral testis necessary in patients with germ cell tumors? *J Urol* 1997 Oct;158(4):1331-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302113>
56. Albers P, Göll A, Bierhoff E, Schoeneich G, Müller SC. Clinical course and histopathologic risk factor assessment in patients with bilateral testicular germ cell tumours. *Urology* 1999 Oct;54(4):714-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10510934>
57. Giwercman A, Bruun E, Frimodt-Muller C, Skakkebaek NE. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. *J Urol* 1989 Oct;142(4):998-1001.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2571738>
58. Heidenreich A, Moul JW. Contralateral testicular biopsy procedure in patients with unilateral testis cancer: is it indicated? *Semin Urol Oncol* 2002 Nov;20(4):234-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12489055>
59. Dieckmann KP, Kulejewski M, Pichlmeier U, Loy V. Diagnosis of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (TIN) in patients with testicular germ cell cancer: systematic two-site biopsies are more sensitive than a single random biopsy. *Eur Urol* 2007 Jan;51(1):175-83; discussion 183-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16814456>
60. Kliesch S, Thomaidis T, Schütte B, Puhse G, Kater B, Roth S, Bergmann M. Update on the diagnostic safety for detection of testicular intraepithelial neoplasia (TIN). *APMIS* 2003 Jan;111(1):70-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12752238>
61. Classen J, Dieckmann K, Bamberg M, Souchon R, Kliesch S, Kuehn M, Loy V; German Testicular Cancer Study Group. Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group. *Br J Cancer* 2003 Mar;88(6):828-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12644817>
62. Leibovitch I, Foster RS, Kopecky KK, Donohue JP. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. *J Urol* 1995 Nov;154(5):1759-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7563341> 32 2009
63. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7051132>
64. Husband JE, Barrett A, Peckham MJ. Evaluation of computed tomography in the management of testicular teratoma. *Br J Urol* 1981 Apr;53(2):179-83.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7237052>
65. Swanson DA. Role of retroperitoneal lymphadenectomy (RLDN) when patients with nonseminomatous germ cell testicular tumours are at high risk of needing lymph node surgery plus chemotherapy, in Donohue JP (ed.). *Lymph Node Surgery in Urology*. International Society of Urology Reports. Oxford: Isis Medical Media, 1995, pp. 133-140.
66. Ellis JH, Blies JR, Kopecky KK, Klatte EC, Rowland RG, Donohue JP. Comparison of NMR and CT imaging in the evaluation of metastatic retroperitoneal lymphadenopathy from testicular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1984 Aug;8(4):709-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6539790>
67. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8345604>
68. Cremerius U, Wildberger JE, Borchers H, Zimny M, Jakse G, Gunther RW, Buell U. Does positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose improve clinical staging of testicular cancer?— Results of a study in 50 patients. *Urology* 1999 Nov;54(5):900-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10565755>
69. Albers P, Bender H, Yilmaz H, Schoeneich G, Biersack HJ, Mueller SC. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with Stage I and II testicular germ cell tumours. *Urology* 1999 Apr;53(4):808-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10197862>
70. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, Lang A, Kletter K, Dohmen BM, Dittrich C, Pont J. 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 Mar;22(6):1034-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020605>
71. Spermon JR, De Geus-Oei LF, Kiemeneij LA, Witjes JA, Oyen WJ. The role of (18)fluoro-2- deoxyglucose positron emission tomography in initial staging and re-staging after chemotherapy for testicular germ cell tumours. *BJU Int*, 2002 Apr;89(6):549-56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11942962>
72. Sobin LH, Wittekind C (eds). *TNM classification of malignant tumours*. 6th edn. UICC/Wiley, 2002.
<http://www.wiley.com/>
73. Zagars GK. Management of stage I seminoma: radiotherapy, in Horwich A (ed.). *Testicular Cancer: Investigation and Management*. London: Chapman & Hall Medical, 1999, p. 99.
74. Klepp O, Flodgren P, Maartman-Moe H, Lindholm CE, Unsgaard B, Teigum H, Fosså SD, Paus E. Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer. Value of preand postorchidectomy serum tumour marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project (SWENOTECA). *Ann Oncol* 1990 Jul;1(4): 281-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1702312>
75. 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 Feb;15(2):594-603.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9053482>
76. Bokemeyer C, Schmoll HJ. Treatment of clinical stage I testicular cancer and a possible role for new biological prognostic parameters. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122:575-84.
77. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, Schulze H, Heidenreich A, de Riese W, Loy V, Bierhoff E, Wittekind C, Fimmers R, Hartmann M; German Testicular Cancer Study Group. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumours: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2003 Apr;21(8):1505-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12697874>
78. Petersen PM, Giwercman A, Skakkebaek NE, Rørth M. Gonadal function in men with testicular cancer. *Semin Oncol* 1998 Apr;25(2):224-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9562456> 2009 33
79. De Santis M, Albrecht W, Hörtl W, Pont J. Impact of cytotoxic treatment on long-term fertility in patients with germ-cell cancer. *Int J Cancer* 1999 Dec;83(6):864-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10597213>

80. Jacobsen KD, Fosså SD, Bjørø TP, Aass N, Heilo A, Stenwig AE. Gonadal function and fertility in patients with bilateral testicular germ cell malignancy. *Eur Urol* 2002 Sep;42(3):229-38.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12234507>
81. Kliesch S, Behre HM, Jürgens H, Nieschlag E. Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies. *Med Pediatr Oncol* 1996 Jan;26(1):20-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7494508>
82. Giwercman A, von der Maase H, Rørth M, Skakkebaek NE. Semen quality in testicular tumour and CIS in the contralateral testis. *Lancet* 1993 Feb;341(8841):384-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8094162>
83. Kliesch S, Bergmann M, Hertle L, Nieschlag E, Behre HM. Semen parameters and testicular pathology in men with testicular cancer and contralateral carcinoma in situ or bilateral testicular malignancies. *Hum Reprod* 1997 Dec;12(12):2830-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9455863>
84. Spermon JR, Kiemeny LA, Meuleman EJ, Ramos L, Wetzels AM, Witjes JA. Fertility in men with testicular germ cell tumours. *Fertil Steril* 2003 Jun;79(Suppl 3):1543-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12801557>
85. Nieschlag E, Behre HM. Pharmacology and clinical use of testosterone, in Nieschlag E, Behre HM (eds). *Testosterone-Action, Deficiency, Substitution*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1999, pp. 92-114.
86. Sternberg CN. The management of stage I testis cancer. *Urol Clin North Am* 1998 Aug;25(3):435-49.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728213>
87. Groll RJ, Warde P, Jewett MA. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007 Dec;64(3):182-97.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17644403>
88. Chung P, Parker C, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Jewett S, Milosevic MF, Catton CN, Bayley AJ, Tew-George B, Moore M, Sturgeon JF, Warde P. Surveillance in stage I testicular seminoma-risk of late relapse. *Can J Urol* 2002 Oct;9(5):1637-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12431325>
89. Warde P, Jewett MAS. Surveillance for stage I testicular seminoma. Is it a good option? *Urol Clin North Am* 1998 Aug;25(3):425-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728212>
90. Aparicio J, García del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Alba E, Sáenz A, Terrasa J, Barnadas A, Almenar D, Arranz JA, Sánchez M, Fernandez A, Sastre J, Carles J, Dorca J, Gumà J, Yuste AL, Germa JR; Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group (GG). Multicenter study evaluating a dual policy of postorchidectomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol* 2003 Jun;14(6):867-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796024>
91. Sharda N, Kinsella T, Ritter MA. Adjuvant radiation versus observation: a cost analysis of alternate management schemes in early stage testicular seminoma. *J Clin Oncol* 1996 Nov;14(11):2933-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8918490>
92. Francis R, Bower M, Brunström G, Holden L, Newlands ES, Rustin GJS, Seckl MJ. Surveillance for stage I testicular germ cell tumours: results and cost benefit analysis of management options. *Eur J Cancer* 2000 Oct;36(15):1925-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11000572>
93. Warde P, Gospodarowicz M, Panzarella T, Catton C, Sturgeon J, Moore M, Jewett M. Issues in the management of stage I testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:S156.
94. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJ, Joffe JK, de Wit R, Aass N, Graham JD, Coleman R, Kirk SJ, Stenning SP; MRC TE19 collaborators and the EORTC 30982 collaborators. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 2005 Jul;23-29;366(9482):293-300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16039331>
95. Aparicio J, Germà JR, García del Muro X, Maroto P, Arranz JA, Sáenz A, Barnadas A, Dorca J, Gumà J, Olmos D, Bastús R, Carles J, Almenar D, Sánchez M, Paz-Ares L, Satrustegui JJ, Mellado B, Bail A, López-Brea M, Sánchez A; The Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group. Risk-adapted management for patients

- with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 2005 Dec;23(34):8717-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260698> 34 2009
96. Schoffski P, Höhn N, Kowalski R, Classen J, Meisner C, Fechner G, Dieckmann K, Winkler C, Bamberg M. Health-related quality of life (QoL) in patients with seminoma stage I treated with either adjuvant radiotherapy (RT) or two cycles of carboplatinum chemotherapy (CT): Results of a randomized phase III trial of the German Interdisciplinary Working Party on Testicular Cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings. Part 1. J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18S):5050.
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=32158
97. Fossa SD, Horwich A, Russell JM, Roberts JT, Cullen MH, Hodson NJ, Jones WG, Yosef H, Duchesne GM, Owen JR, Grosch EJ, Chetiyawardana AD, Reed NS, Widmer B, Stenning SP. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council Testicular Tumor Working Group randomized trial. *J Clin Oncol* 1999 Apr;17(4):1146.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561173>
98. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Naylor S, Tenning SP. A randomized trial of two radiotherapy schedules in the adjuvant treatment of stage I seminoma (MRC TE 18). *Eur J Cancer* 2001;37(Suppl 6):S157, abstr 572.
99. Melchior D, Hammer P, Fimmers R, Schüller H, Albers P. Long term results and morbidity of paraaortic compared with paraaortic and iliac adjuvant radiation in clinical stage I seminoma. *Anticancer Res* 2001 Jul-Aug;21(4B):2989-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11712799>
100. Livsey JE, Taylor B, Mobarek N, Cooper RA, Carrington B, Logue JP. Patterns of relapse following radiotherapy for stage I seminoma of the testis: implications for follow-up. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001;13(4):296-300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11554630>
101. Van Leeuwen FE, Stiggelbout AM, van den Belt-Dusebout AW, Noyon R, Eliel MR, van Kerkhoff EH, Delemarre JF, Somers R. Second cancer risk following testicular cancer: a follow-up study of 1,909 patients. *Clin Oncol* 1993 Mar;11(3):415-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8445415>
102. Travis LB, Curtis RE, Storm H, Hall P, Holowaty E, Van Leeuwen FE, Kohler BA, Pukkala E, Lynch CF, Andersson M, Bergfeldt K, Clarke EA, Wiklund T, Stoter G, Gospodarowicz M, Sturgeon J, Fraumeni JF Jr., Boice JD Jr. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997 Oct;89(19):1429-39.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9326912>
103. Horwich A, Bell J. Mortality and cancer incidence following treatment for seminoma of the testis. *Radiother Oncol* 1994 Mar;30(3):193-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8209001>
104. Bieri S, Rouzaud M, Miralbell R. Seminoma of the testis: is scrotal shielding necessary when radiotherapy is limited to the para-aortic nodes? *Radiother Oncol* 1999 Mar;50(3):349-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10392822>
105. Warszawski N, Schmucking M. Relapses in early-stage testicular seminoma: radiation therapy versus retroperitoneal lymphadenectomy. *Scan J Urol Nephrol* 1997 Aug;31(4):335-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9290165>
106. Heidenreich A, Albers P, Hartmann M, Kliesch S, Kohrmann KU, Krege S, Lossin P, Weissbach L; German Testicular Cancer Study Group. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol* 2003 May;169(5):1710-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686815>
107. Freedman LS, Parkinson MC, Jones WG, Oliver RT, Peckham MJ, Read G, Newlands ES, Williams CJ. Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy alone. *Lancet* 1987 Aug;2(8554):294-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2886764>
108. Read G, Stenning SP, Cullen MH, Parkinson MC, Horwich A, Kaye SB, Cook PA. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. *J Clin Oncol* 1992 Nov;10(11):1762-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1403057>

109. Colls BM, Harvey VJ, Skelton L, Frampton CM, Thompson PI, Bennett M, Perez DJ, Dady PJ, Forgeson GV, Kennedy IC. Late results of surveillance of clinical stage I nonseminoma germ cell testicular tumours: 17 years' experience in a national study in New Zealand. *Br J Urol Int* 1999 Jan;83(1):76-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233456> 2009 35
110. Oliver RT, Ong J, Shamash J, Ravi R, Nagund V, Harper P, Ostrowski MJ, Sizer B, Levay J, Robinson A, Neal DE, Williams M; Anglian Germ Cell Cancer Group. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028457>
111. Klepp O, Olsson AM, Henrikson H, Aass N, Dahl O, Stenwig AE, Persson BE, Cavallin-Ståhl E, Fosså SD, Wahlqvist L. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis: multivariate analysis of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 1990 Mar;8(3):509-18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1689773>
112. Kakiashvili D, Anson-Cartwright L, Sturgeon JF, Warde PR, Chung P, Moore M, Wang L, Azuero J, Jewett MA. Non risk-adapted surveillance management for clinical stage I nonseminomatous testis tumors. *J Urol* 2007;177:278 (abstr 835).
113. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, Fossa SD, Kaye SB, Horwich AH, Harland SJ, Williams MV, Jakes R. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 1996 Apr;14(4):1106-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648364>
114. Oliver RT, Raja MA, Ong J, Gallagher CJ. Pilot study to evaluate impact of a policy of adjuvant chemotherapy for high risk stage I malignant teratoma on overall relapse rate of stage I cancer patients. *J Urol* 1992 Nov;148(5):1453-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1279211>
115. Studer UE, Fey MF, Calderoni A, Kraft R, Mazzucchelli L, Sonntag RW. Adjuvant chemotherapy after orchidectomy in high-risk patients with clinical stage I nonseminomatous testicular cancer. *Eur Urol* 1993;23(4):444-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7687549>
116. Böhlen D, Borner M, Sonntag RW, Fey MF, Studer UE. Long-term results following adjuvant chemotherapy in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous malignant germ cell tumors with high risk factors. *J Urol* 1999 Apr;161(4):1148-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081858>
117. Pont J, Albrecht W, Postner G, Sellner F, Angel K, Höltl W. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 1996 Feb;14(2):441-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636755>
118. Chevreau C, Mazerolles C, Soulié M, Gaspard MH, Mourey L, Bujan L, Plante P, Rischmann P, Bachaud JM, Malavaud B. 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 Aug;46(2):209-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245815>
119. Böhlen D, Burkhard FC, Mills R, Sonntag RW, Studer UE. Fertility and sexual function following orchidectomy and 2 cycles of chemotherapy for stage I high risk nonseminomatous germ cell cancer. *J Urol* 2001 Feb;165(2):441-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176393>
120. Baniel J, Foster RS, Gonin R, Messermer JE, Donohue JP, Einhorn LH. Late relapse of testicular cancer. *J Clin Oncol* 1995 May;13(5):1170-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7537800>
121. Baniel J, Roth BJ, Foster RS, Donohue JP. Cost- and risk-benefit considerations in the management of clinical stage I nonseminomatous testicular tumors. *Ann Surg Oncol* 1996 Jan;3(1):86-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8770308>
122. Rustin GJ, Mead GM, Stenning SP, Vasey PA, Aass N, Huddart RA, Sokal MP, Joffe JK, Harland SJ, Kirk SJ; 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;25(11):1310-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416851>
123. Klepp O, Dahl O, Flodgren P, Stierner U, Olsson AM, Oldbring J, Nilsson S, Daehlin L, Tørnblom M, Småland R, Starkhammar H, Abramsson L, Wist E, Raabe N, Edeklind T, Cavallin-Ståhl E. Riskadapted treatment of clinical stage 1 non-seminoma testis cancer. *Eur J Cancer* 1997 Jun;33(7): 1038-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9376184> 36 2009
 124. Ondrus D, Matoska J, Belan V, Kausitz J, Concalves F, Hornák M. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors: rationale for different risk-adapted treatment. *Eur Urol* 1998;33(6):562-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9743698>
 125. Maroto P, García del Muro X, Aparicio J, Paz-Ares L, Arranz JA, Guma J, Terrassa J, Barnadas J, Dorta J, Germà-Lluch JR. Multicentre risk-adapted management for stage I non-seminomatous germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005 Dec;16(12):1915-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126737>
 126. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, Cavallin-Ståhl E, Solberg A, Langberg C, Bremnes R, Lauerell A, Wijkström H, Klepp O: Risk-adapted treatment in clinical stage 1 (CS1), nonseminomatous germ cell testicular cancer (NSGCT), the SWENOTECA management program. *JCO* in press.
 127. Spermon JR, Roeleveld TA, van der Poel HG, Hulsbergen-van de Kaa CA, Ten Bokkel Huinink WW, van de Vijver M, Witjes JA, Horenblas S. Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in stage I nonseminomatous germ cell tumors. *Urology* 2002 Jun;59(6):923-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12031382>
 128. Hendry WF, Norman A, Nicholls J, Dearnaley DP, Peckham MJ, Horwich A. Abdominal relapse in stage 1 nonseminomatous germ cell tumours of the testis managed by surveillance or with adjuvant chemotherapy. *BJU Int* 2000 Jul;86(1):89-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10886090>
 129. Pizzocaro G, Salvioni R, Zanoni F. Unilateral lymphadenectomy in intraoperative stage I nonseminomatous germinal testis cancer. *J Urol* 1985 Sep;134(3):485-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2993672>
 130. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG, Bihrlé R. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): modifications of technique and impact on ejaculation. *J Urol* 1993 Feb;149(2):237-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8381190>
 131. Lashley DB, Lowe BA. A rational approach to managing stage I nonseminomatous germ cell cancer. *Urol Clin North Am* 1998 Aug;25(3):405-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728211>
 132. Foster RS, Roth BJ. Clinical stage I nonseminoma: surgery versus surveillance. *Semin Oncol* 1998 Apr;25(2):145-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9562447>
 133. Kratzik C, Holtl W, Albrecht W et al. Risk adapted management for NSGCT stage I: long-term results of a multicenter study. *J Urol* 1996;155:547A.
 134. Ondrus D, Goncalves F, Kausitz J, Mat'oska J, Belan V. The value of prognostic factors in the management of stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors (NSGCTT). *Neoplasma* 1996;43(3):195-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8841507>
 135. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG, Bihrlé R. Clinical stage B non-seminomatous germ cell testis cancer: the Indiana University experience (1965-1989) using routine primary retroperitoneal lymph node dissection. *Eur J Cancer* 1995 Sep;31A(10):1599-604.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7488408>
 136. Richie JP, Kantoff PW. Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with stage B1 testicular cancer? *J Clin Oncol* 1991 Aug;9(8):1393-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2072143>
 137. Pizzocaro G, Monfardini S. No adjuvant chemotherapy in selected patients with pathological stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol* 1984 Apr;131(4):677-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6200611>

138. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, Muggia FM, Weiss RB, Donohue JP, Paulson DF, Brunner KW, Jacobs EM, Spaulding JT. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med* 1987 Dec;317(23):1433-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2446132>
139. Bianci G, Beltrami P, Giusti G, Tallarigo C, Mobilio G. Unilateral laparoscopic lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular neoplasm. *Eur Urol* 1998;33(2):190-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9519363>
140. Rassweiler JJ, Frede T, Lenz E, Seemann O, Alken P. Long-term experience with laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in the management of low-stage testis cancer. *Eur Urol* 2000 Mar;37(3):251-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720848> 2009 37
141. Janetschek G, Hobisch A, Peschel R, Hittmair A, Bartsch G. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I non-seminomatous testicular carcinoma: long-term outcome. *J Urol* 2000 Jun;163(6):1793-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799184>
142. LeBlanc E, Caty A, Dargent D, Querleu D, Mazeman E. Extraperitoneal laparoscopic para-aortic lymph node dissection for early stage nonseminomatous germ cell tumors of the testis with introduction of a nerve sparing technique: description and results. *J Urol* 2001 Jan;165(1):89-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11125371>
143. Albers P, Siener R, Kroke S, Schmelz HU, Dieckmann KP, Heidenreich A, Kwasny P, Pechoel M, Lehmann J, Kliesch S, Köhrmann KU, Fimmers R, Weissbach L, Loy V, Wittekind C, Hartmann M; 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 Jun 20;26(18):2966-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458040>
144. Pizzocaro G, Nicolai N, Salvioni R. Marker positive clinical stage I non seminomatous germ cell tumours (NSGCT) of the testis: which primary therapy? *J Urol* 1996;155(Suppl):328A.
145. Davis BE, Herr HW, Fair WR, Bosl GJ. The management of patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis with serologic disease only after orchidectomy. *J Urol* 1994 Jul;152(1):111-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7515445>
146. International Germ Cell Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997 Feb;15(2): 594-603.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9053482>
147. Garcia-del-Muro X, Maroto P, Gumà J, Sastre J, López Brea M, Arranz JA, Lainez N, Soto de Prado D, Aparicio J, Piulats JM, Pérez X, Germá-Lluch JR. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2008 Nov 20;26(33):5416-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936476>
148. Kroke S, Boergemann C, Baschek R, Hinke A, Pottek T, Kliesch S, Dieckmann KP, Albers P, Knutzen B, Weinknecht S, Schmoll HJ, Beyer J, Ruebben H; German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). Single agent carboplatin for CS IIA/B testicular seminoma. A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). *Ann Oncol* 2006 Feb;17(2):276-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254023>
149. Frohlich MW, Small EJ. Stage II nonseminomatous testis cancer: the roles of primary and adjuvant chemotherapy. *Urol Clin North Am* 1998 Aug;25(3):451-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728214>
150. Baniel J, Donohue JP. Cost and risk benefit considerations in low stage (I and II) nonseminomatous testicular tumours. *AUA Update Series* 1997;26:50-5.
151. Peckham MJ, Hendry WF. Clinical stage II non-seminatous germ cell testicular tumors. Results of management by primary chemotherapy. *Br J Urol* 1985 Dec;57(6):763-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2417652>
152. Logothetis CJ, Samuels ML, Selig DE, Johnson DE, Swanson DA, von Eschenbach AC. Primary chemotherapy followed by a selective retroperitoneal lymphadenectomy in the management of clinical stage II testicular carcinoma: a preliminary report. *J Urol* 1985 Dec;134(6):1127-30.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2414470>
153. Horwich A, Stenning S. Initial chemotherapy for stage II testicular non-seminoma. *World J Urol* 1994;12(3):148-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7951341>
154. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Fletchner 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10765098>
155. Sternberg CN. Role of primary chemotherapy in stage I and low-volume stage II nonseminomatous germ-cell testis tumors. *Urol Clin North Am* 1993 Feb;20(1):93-109.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8382000>
156. Horwich A, Norman A, Fisher C, Hendry WF, Nicholls J, Dearnaley DP. Primary chemotherapy for stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol* 1994 Jan;151(1):72-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8254836> 38 2009
157. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Bihrlé R, Rowland RG, Einhorn LH. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: the Indiana University Experience (1965 to 1989). *J Urol* 1995 Jan;153(1):85-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966799>
158. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, Bajorin DF, Bosl GJ, Herr H, Lyn P, Vlamis V. Etoposide and cisplatin adjuvant therapy for patients with pathological stage II germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1995 Nov;13(11):2700-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595727>
159. Hartlapp JH, Weissbach L, Bussar-Maatz R. Adjuvant chemotherapy in nonseminomatous testicular tumour stage II. *Int J Androl* 1987 Feb;10(1):277-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2438221>
160. Logothetis CJ, Swanson DA, Dexeus F, Chong C, Ogden S, Ayala AG, von Eschenbach AC, Johnson DE, Samuels ML. Primary chemotherapy for clinical stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a follow-up of 50 patients. *J Clin Oncol* 1987 Jun;5(6):906-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2438389>
161. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indiana University Experience. *J Clin Oncol* 1998 Feb;16(2):702-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469360>
162. de Wit R, Stoter G, Kaye SB, Sleijfer DT, Jones WG, ten Bokkel Huinink WW, Rea LA, Collette L, Sylvester R. 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 May;15(5):1837-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164193>
163. Horwich A, Sleijfer DT, Fosså SD, Kaye SB, Oliver RT, Cullen MH, Mead GM, de Wit R, de Mulder PH, Dearnaley DP, Cook PA, Sylvester RJ, Stenning SP. 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. *J Clin Oncol* 1997 May;15(5):1844-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164194>
164. De Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PH, Mead GM, Fosså SD, Cook P, de Prijck L, Stenning S, Collette L. 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;19(6):1629-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11250991>
165. Bokemeyer C, Kuczyk MA, Köhne H, Einsele H, Kynast B, Schmoll HJ. Hematopoietic growth factors and treatment of testicular cancer: biological interactions, routine use and dose-intensive chemotherapy. *Ann Hematol* 1996 Jan;72(1):1-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8605273>

166. Xiao H, Mazumdar M, Bajorin DF, Sarosdy M, Vlamis V, Spicer J, Ferrara J, Bosl GJ, Motzer RJ. Longterm follow-up of patients with good-risk germ cell tumors treated with etoposide and cisplatin. *J Clin Oncol* 1997 Jul;15(7):2553-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9215824>
167. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, Théodore C, Chevreau C, Geoffrois L, Bui NB, Pény J, Caty A, Delva R, Biron P, Fizazi K, Bouzy J, Droz JP; Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Center (GETUG T93BP). 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351252>
168. Fosså SD, Kaye SB, Mead GM, Cullen M, de Wit R, Bodrogi I, van Groeningen CJ, de Mulder PH, Stenning S, Lallemand E, de Prijck L, Collette L. Filgastrim during combination chemotherapy of patients with poor prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. *J Clin Oncol* 1998 Feb;16(2):716-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469362> 2009 39
169. De Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, de Prijck L, Collette L, Sylvester R. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9743309>
170. De Wit R, Louwerens M, de Mulder PH, Verweij J, Rodenhuis S, Schornagel J. Management of intermediate-prognosis germ-cell cancer: results of a phase I/II study of Taxol-BEP. *Int J Cancer* 1999 Dec;83(6):831-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10597204>
171. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998 Apr;16(4):1287-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552027>
172. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, Bacik J, Richardson PG, Vogelzang NJ, Bajorin DF, Lara PN Jr., Einhorn L, Mazumdar M, Bosl GJ. 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;25(3): 247-56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17235042>
173. Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, Bosl GJ, Lyn P, Vlamis V. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997 Jul;15(7):2546-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9215823>
174. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C, Harstrick A, Beyer J, Metzner B, Hartmann JT, Schmol HJ, Einhorn L, Kanz L, Nichols C. First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: a multivariate and matched-pair analysis. *J Clin Oncol* 1999 Nov;17(11):3450-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550141>
175. Fizazi K, Culine S, Kramar A, Amato RJ, Bouzy J, Chen I, Droz JP, Logothetis CJ. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2004 Oct;22(19):3868-76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302906>
176. Gerl A, Clemm C, Lamerz R, Mann K, Wilmanns W. Prognostic implications of tumour marker analysis in non-seminomatous germ cell tumours with poor prognosis metastatic disease. *Eur J Cancer* 1993;29A(7):961-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7684597>
177. Murphy BA, Motzer RJ, Mazumdar M, Vlamis V, Nisselbaum J, Bajorin D, Bosl GJ. Serum tumour marker decline is an early predictor of treatment outcome in germ cell tumour patients treated with cisplatin and ifosfamide salvage chemotherapy. *Cancer* 1994 May;73(10):2520-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7513603>

178. André F, Fizazi K, Culine S, Droz J, Taupin P, Lhommé C, Terrier-Lacombe M, Théodore C. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer* 2000 Jul;36(11):1389-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10899652>
179. De Wit R, Collette L, Sylvester R, de Mulder PH, Sleijfer DT, ten Bokkel Huinink WW, Kaye SB, van Oosterom AT, Boven E, Stoter G. Serum alpha-fetoprotein surge after the initiation of chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer has an adverse prognostic significance. *Br J Cancer* 1998 Nov;78(10):1350-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9823978>
180. Zon RT, Nichols C, Einhorn LH. Management strategies and outcomes of germ cell tumour patients with very high human chorionic gonadotropin levels. *J Clin Oncol* 1998 Apr;16(4):1294-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552028>
181. Fosså SD, Stenning SP, Gerl A, Horwich A, Clark PI, Wilkinson PM, Jones WG, Williams MV, Oliver RT, Newlands ES, Mead GM, Cullen MH, Kaye SB, Rustin GJ, Cook PA. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer* 1999 Jul;80(9):1392-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10424741> 40 2009
182. Fosså SD, Borge L, Aass N, Johannessen NB, Stenwig AE, Kaalhus O. The treatment of advanced metastatic seminoma: experience in 55 cases. *J Clin Oncol* 1987 Jul;5(7):1071-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2439660>
183. Herr HW, Bosl G. Residual mass after after chemotherapy for seminoma: changing concepts of management. *J Urol* 1987 Jun;137(6):1234-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2438431>
184. Hofmockel G, Gruss A, Theiss M. Chemotherapy in advanced seminoma and the role of postcytostatic retroperitoneal lymph node dissection. *Urol Int* 1996;57(1):38-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8840489>
185. Kamat MR, Kulkarni JN, Tongoankar HB, Ravi R. Value of retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular seminoma. *J Surg Oncol* 1992 Sep;51(1):65-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1381455>
186. Loehrer PJ Sr, Birch R, Williams SD, Greco FA, Einhorn LH. Chemotherapy of metastatic seminoma: the Southeastern Cancer Study Group experience. *J Clin Oncol* 1987 Aug;5(8):1212-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2442317>
187. Motzer R, Bosl G, Heelan R, Fair W, Whitmore W, Sogani P, Herr H, Morse M. Residual mass: an indication for further therapy in patients with advanced seminoma following systemic chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987 Jul;5(7):1064-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3598610>
188. Peckham MJ, Horwich A, Hendry WF. Advanced seminoma treatment with cisplatin based combination chemotherapy or carboplatin (JM8). *Br J Cancer* 1985 Jul;52(1):7-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3893507>
189. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, Lang A, Kletter K, Dohmen BM, Dittrich C, Pont J. 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 Mar;22(6):1034-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020605>
190. Duchesne GM, Stenning SP, Aass N, Mead GM, Fosså SD, Oliver RT, Horwich A, Read G, Roberts IT, Rustin G, Cullen MH, Kaye SB, Harland SJ, Cook PA. Radiotherapy after chemotherapy for metastatic seminoma – a diminishing role. MRC Testicular Tumour Working Party. *Eur J Cancer* 1997 May;33(6):829-35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9291801>
191. Bamberg M, Classen J. [Value of radiotherapy of residual tumors after chemotherapy of metastatic seminomas] *Strahlenther Onkol* 1998 Aug;174(8):442-3. [article in German]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9739390>
192. Puc H, Heelan R, Mazumdar M, Herr H, Scheinfeld J, Vlamis V, Bajorin DF, Bosl GJ, Mencil P, Motzer RJ. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 1996 Feb;14(2):454-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636757>

193. Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS, Heelan R, Bajorin DF, Mencil P, Bosl GJ, Motzer RJ. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol* 1997 Mar;157(3):860-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072586>
194. Mosharafa AA, Foster RS, Leibovich BC, Bihrlé R, Donahue JP. Is the post-chemotherapy resection of seminomatous elements associated with higher acute morbidity? *J Urol* 2002;167:172, abstract 692.
195. Kuczyk M, Machtens S, Stief C, Jonas U. Management of the post-chemotherapy residual mass in patients with advanced stage non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT). *Int J Cancer* 1999 Dec;83(6):852-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10597210>
196. Fosså SD, Ous S, Lien HH, Stenwig AE. Post-chemotherapy lymph node histology in radiologically normal patients with metastatic nonseminomatous testicular cancer. *J Urol* 1989 Mar;141(3):557-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2918591>
197. Toner GC, Panicek DM, Heelan RT, Geller NL, Lin SY, Bajorin D, Motzer RJ, Scher HI, Herr HW, Morse MJ et al. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 1990 Oct;8(10):1683-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2170590>
198. Donohue JP, Rowland RG, Kopecky K, Steidle CP, Geier G, Ney KG, Einhorn L, Williams S, Loehrer P. Correlation of computerized tomographic changes and histological findings in 80 patients having radical retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for testis cancer. *J Urol* 1987 Jun;137(6):1176-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3035236> 2009 41
199. Richie JP. The surgical management of advanced abdominal disease. *Semin Urol* 1984 Nov;2(4): 238-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6505446>
200. Stomper PC, Fung CY, Socinski MA, Jochelson MS, Garnick MB, Richie JP. Detection of retroperitoneal metastases in early-stage nonseminomatous testicular cancer: analysis of different CT criteria. *Am J Roentgenol* 1987 Dec;149(6):1187-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2825494>
201. 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;25(9):1033-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17261854>
202. Aprikian AG, Herr HW, Bajorin DF, Bosl GJ. Resection of postchemotherapy residual masses and limited retroperitoneal lymphadenectomy in patients with metastatic testicular nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer* 1994 Aug;74(4):1329-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8055456>
203. Herr HW. Does necrosis on frozen-section analysis of a mass after chemotherapy justify a limited retroperitoneal resection in patients with advanced testis cancer? *Br J Urol* 1997 Oct;80(4):653-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9352708>
204. Hendry WF, A'Hern RP, Hetherington JW, Peckham MJ, Dearnaley DP, Horwich A. Para-aortic lymphadenectomy after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours: prognostic value and therapeutic benefit. *Br J Urol* 1993 Feb;71(2):208-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8384914>
205. Wood DP Jr., Herr HW, Heller G, Vlamis V, Sogani PC, Motzer RJ, Fair WR, Bosl GJ. Distribution of retroperitoneal metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors. *J Urol* 1992 Dec;148(6):1812-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1331547>
206. Baniel J, Foster RS, Rowland RG, Bihrlé R, Donohue JP. Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 1995 Mar;153(3 Pt 2):976-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853586>
207. Hartmann JT, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Candelaria M, Bokemeyer C. Postchemotherapy resections of residual masses from metastatic non-seminomatous germ cell tumors. *Ann Oncol* 1997 Jun;8(6): 531-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9261521>
208. Rabbani F, Goldenberg SL, Gleave ME, Paterson RF, Murray N, Sullivan LD. Retroperitoneal lymphadenectomy for post-chemotherapy residual masses: is a modified dissection and resection of residual masses sufficient? *Br J Urol* 1998 Feb;81(2):295-300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9488075>

209. Tekgul S, Ozen HA, Celebi I, Ozgu I, Ergen A, Demircin M, Remzi D. Postchemotherapeutic surgery for metastatic testicular germ cell tumors: results of extended primary chemotherapy and limited surgery. *Urology* 1994 Mar;43(3):349-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8134989>
210. Steyerberg EW, Keizer HJ, Fosså SD, Sleijfer DT, Toner GC, Schraffordt Koops H, Mulders PF, Messemer JE, Ney K, Donohue JP et al. Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumour: multivariate analysis of individual patient data from six study groups. *J Clin Oncol* 1995 May;13(5):1177-87.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7537801>
211. Hartmann JT, Candelaria M, Kuczyk MA, Schmoll HJ, Bokemeyer C. Comparison of histological results from the resection of residual masses at different sites after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumours. *Eur J Cancer* 1997 May;33(6):843-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9291803>
212. Stenning SP, Parkinson MC, Fisher C, Mead GN, Cook PA, Fosså SD, Horwich A, Jones WG, Newlands ES, Oliver RT, Stenwig AE, Wilkinson PM. Postchemotherapy residual masses in germ cell tumor patients: content, clinical features and prognosis. Medical Research Council Testicular Tumour Working Party. *Cancer* 1998 Oct;83(7):1409-19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9762943>
213. Weinknecht S, Hartmann M, Weissbach L. [In which marker-positive patients with germ cell tumors is residual tumor resection of value?] *Urologe A* 1998 Nov;37(6):621-4. [article in German]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9887490>
214. Hendry WF, Norman AR, Dearnaley DP, Fisher C, Nicholls J, Huddart RA, Horwich A. Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses. *Cancer* 2002 Mar;94(6):1668-76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920527>
215. Sheinfeld J. The role of adjunctive postchemotherapy surgery for nonseminomatous germ-cell tumors: current concepts and controversies. *Semin Urol Oncol* 2002 Nov;20(4):262-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12489059>
216. Foster RS, Donohue JP. Can retroperitoneal lymphadenectomy be omitted in some patients after chemotherapy? *Urol Clin North Am* 1998 Aug;25(3):479-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728217>
217. Steyerberg EW, Kaiser HJ, Habbema JD. Prediction models for the histology of residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer. ReHIT Study Group. *Int J Cancer* 1999 Dec;83(6): 856-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10597211>
218. Vergouwe Y, Steyerberg EW, De Wit R, Roberts JT, Keizer HJ, Collette L, Stenning SP, Habbema JD. External validity of a prediction rule for residual mass histology in testicular cancer: an evaluation for good prognosis patients. *Br J Cancer* 2003 Mar;88(6):843-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12644820>
219. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, Germà-Lluch JR, Bouzy J, Ragan D, Bokemeyer C, Gerl A, Fléchon A, de Bono JS, Stenning S, Horwich A, Pont J, Albers P, De Giorgi U, Bower M, Bulanov A, Pizzocaro G, Aparicio J, Nichols CR, Théodore C, Hartmann JT, Schmoll HJ, Kaye SB, Culine S, Droz JP, Mahé C. 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. *J Clin Oncol* 2001 May;19(10):2647-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352956>
220. Besse B, Grunenwald D, Fléchon A, Caty A, Chevreau C, Culine S, Théodore C, Fizazi K. Nonseminomatous germ cell tumors: assessing the need for postchemotherapy contralateral pulmonary resection in patients with ipsilateral complete necrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009 Feb;137(2):448-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185168>
221. Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A, Chen I, Salvioni R, Hartmann JT, De Santis M, Daugaard G, Flechon A, de Giorgi U, Tjulandin S, Schmoll HJ, Bouzy J, Fossa SD, Fromont G. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. *Ann Oncol* 2008 Feb;19(2):259-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18042838>

222. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9193335>
223. Beyer J, Bokemeyer C, Schmoll HJ. [Salvage-therapie rezidivierender und refraktärer Hodentumoren] *Onkologie* 1998;4:541-546. [Salvage chemotherapy for relapsed and refractory germ cell tumours] [article in German]
224. Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage-therapy in recurrent germ cell tumour. *J Clin Oncol* 1998 Jul;16(7):2500-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9667270>
225. Beyer J, Rick O, Siegert W, Bokemeyer C. Salvage chemotherapy in relapsed germ cell tumors. *World J Urol* 2001 Apr;19(2):90-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11374323>
226. Schmoll HJ, Beyer J. Prognostic factors in metastatic germ cell tumors. *Semin Oncol* 1998 Apr;25(2): 174-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9562450>
227. Kaye SB, Mead GM, Fosså S, Cullen M, de Wit R, Bodrogi I, van Groeningen C, Sylvester R, Collette L, Stenning S, de Prijck L, Lallemand E, deMulder P. Intensive induction-sequential chemotherapy with BOP/VIP-B compared with treatment with BEP/EP for poor-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell tumor: a Randomized Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer study. *J Clin Oncol* 1998 Feb;16(2):692-701.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469359>
228. Beyer J, Schmoll HJ. [Prognosefaktoren bei metastasierten seminomatösen und nichtseminomatösen Hodentumoren.] *Onkologie* 1998;4:518-523. [Prognostic factors in metastatic seminoma and nonseminoma germ-cell tumours] [article in German] 2009 43
229. Beyer J, Stenning S, Gerl A, Fossa S, Siegert W. High-dose versus conventional-dose chemotherapy as first-salvage treatment in patients with non-seminomatous germ-cell tumors: a matched-pair analysis. *Ann Oncol* 2002 Apr;13(4):599-605.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12056711>
230. Bhatia S, Abonour R, Porcu P, Seshadri R, Nichols CR, Cornetta K, Einhorn LH. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000 Oct;18(19):3346-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11013274>
231. Rosti G, Pico JL, Wandt H et al. High-dose chemotherapy (HDC) in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours (GCT): first results of a prospective randomised trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): IT- 94 study. *Proc Ann Soc Clin Oncol* 2002;21:180a, abstr 716.
232. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Bajorin D, Marion S, Sheinfeld J, Bosl GJ, Motzer RJ. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005 Sep;23(27):6549-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170162>
233. Mead GM, Cullen MH, Huddart R, Harper P, Rustin GJ, Cook PA, Stenning SP, Mason M; MRC Testicular Tumour Working Party. 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;93(2):178-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15999102>
234. Pico JL, Rosti G, Kramar A, Wandt H, Koza V, Salvioni R, Theodore C, Lelli G, Siegert W, Horwich A, Marangolo M, Linkesch W, Pizzocaro G, Schmoll HJ, Bouzy J, Droz JP, Biron P; Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG-FNCLCC), France; European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928070>
235. Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT, Metzner B, Schmidt-Wolf IG, Berdel WE, Weissinger F, Schleicher J, Egerer G, Haas A, Schirren R, Beyer J, Bokemeyer C, Rick O; German Testicular Cancer Study Group. 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;25(19):2778-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602082>

236. Motzer RJ, Mazumdar M, Sheinfeld J, Bajorin DF, Macapinlac HA, Bains M, Reich L, Flombaum C, Mariani T, Tong WP, Bosl GJ. Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients. *J Clin Oncol* 2000 Mar;18(6):1173-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10715285>
237. Vaena DA, Abonour R, Einhorn LH. Long-term survival after high-dose salvage chemotherapy for germ cell malignancies with adverse prognostic variables. *J Clin Oncol* 2003 Nov;21(22):4100-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14615439>
238. Reinhorn LH, Rajhavan D, Kindlen H. A phase I trial of gemcitabine plus paclitaxel combination therapy in patients with refractory advanced germ cell tumours. *Proc ASCO* 1999;18:207A (abstr 796).
239. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, Bains M, Mariani T, Bacik J, Bajorin D, Bosl GJ. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2000 Jun;18(12):2413-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856101>
240. Bokemeyer C, Gerl A, Schöffski P, Harstrick A, Niederle N, Beyer J, Casper J, Schmoll HJ, Kanz L. Gemcitabine in patients with relapse or cisplatin-refractory testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999 Feb;17(2):512-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080593>
241. George DW, Foster RS, Hromas RA, Robertson KA, Vance GH, Ulbright TM, Gobbett TA, Heiber DJ, Heerema NA, Ramsey HC, Thurston VC, Jung SH, Shen J, Finch DE, Kelley MR, Einhorn LH. Update on late relapse of germ cell tumor: a clinical and molecular analysis. *J Clin Oncol* 2003 Jan;21(1): 113-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506179>
242. Lipphardt ME, Albers P. Late relapse of testicular cancer. *World J Urol* 2004 Apr;22(1):47-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15064970>
243. Tiffany P, Morse MJ, Bosl G, Vaughan ED Jr., Sogani PC, Herr HW, Whitmore WF Jr. Sequential excision of residual thoracic and retroperitoneal masses after chemotherapy for stage III germ cell tumors. *Cancer* 1986 Mar;57(5):978-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3002596>
244. Cassidy J, Lewis CR, Kaye SB, Kirk D. The changing role of surgery in metastatic non-seminomatous germ cell tumour. *Br J Cancer* 1992 Jan;65(1):127-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1370759>
245. Coogan CL, Foster RS, Rowland RG, Bihrl R, Smith ER Jr., Einhorn LH, Roth BJ, Donohue JP. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection is effective therapy in selected patients with elevated tumour markers after primary chemotherapy alone. *Urology* 1997 Dec;50(6):957-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9426730>
246. Eastham JA, Wilson TG, Russell C, Ahlering TE, Skinner DG. Surgical resection in patients with nonseminomatous germ cell tumour who fail to normalize serum tumour markers after chemotherapy. *Urology* 1994 Jan;43(1):74-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7506856>
247. Gerl A, Clemm C, Schmeller N, Hentrich M, Lamerz R, Wilmanns W. Late relapse of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 1997 Jan;8(1):41-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093706>
248. Kisbenedek L, Bodrogi I, Szeldeli P, Baki M, Tenke P, Horti J. Results of salvage retroperitoneal lymphadenectomy (RLA) in the treatment of patients with nonseminomatous germ cell tumours remaining marker positive after inductive chemotherapy. *Int Urol Nephrol* 1995;27(3):325-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7591598>
249. Murphy BR, Breeden ES, Donohue JP, Messermer J, Walsh W, Roth BJ, Einhorn LH. Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1993 Feb;11(2):324-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8381163>
250. Nichols CR. Treatment of recurrent germ cell tumors. *Semin Surg Oncol* 1999 Dec;17(4):268-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588856>
251. Ravi R, Ong J, Oliver RT, Badenoch DF, Fowler CG, Hendry WF. Surgery as salvage therapy in chemotherapy-resistant nonseminomatous germ cell tumours. *Br J Urol* 1998 Jun;81(6):884-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9666776>
252. Albers P, Ganz A, Hanning E, Miersch WD, Müller SC. Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers. *J Urol*, 2000 Aug;164(2):381-4.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893590>
253. Fosså SD, Bokemeyer C, Gerl A, Culine S, Jones WG, Mead GM, Germa-Luch JR, Pont J, Schmoll HJ, Tjulandin S. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. *Cancer* 1999 Feb;85(4):988-97.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10091779>
254. Bokemeyer C, Nowak P, Haupt A, Metzner B, Köhne H, Hartmann JT, Kanz L, Schmoll HJ. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 1997 Apr;15(4):1449-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9193339>
255. Hartmann JT, Bamberg M, Albers P et al. Multidisciplinary treatment and prognosis of patients with central nervous metastases (CNS) from testicular germ cell tumour (GCT) origin. *Proc Ann Soc Clin Oncol* 2003;22:400, abstr 1607.
256. Edelman MJ, Meyers FJ, Siegel D. The utility of follow-up testing after curative cancer therapy. A critical review and economic analysis. *J Gen Intern Med* 1997 May;12(5):318-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9159703>
257. Rathmell AJ, Brand IR, Carey BM, Jones WG. Early detection of relapse after treatment for metastatic germ cell tumour of the testis: an exercise in medical audit. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993;5(1):34-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7678749>
258. Gietema JA, Meinardi MT, Sleijfer DT, Hoekstra HJ, van der Graaf WT. Routine chest X-rays have no additional value in the detection of relapse during routine follow-up of patients treated with chemotherapy for disseminated non-seminomatous testicular cancer. *Ann Oncol* 2002 Oct;13(10): 1616-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377651>
259. Pont J, Albrecht W, Postner G, Sellner F, Angel K, Höltl W. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 1996 Feb;14(2):441-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636755> 2009 45
260. Böhlen D, Borner M, Sonntag RW, Fey MF, Studer UE. Long-term results following adjuvant chemotherapy in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous malignant germ cell tumors with high risk factors. *J Urol* 1999 Apr;161(4):1148-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081858>
261. Tjan-Heijnen VC, Oosterhof GO, de Wit R, de Mulder PH. Treatment of germ cell tumours: state of the art. *Eur J Surg Oncol* 1997 Apr;23(2):110-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9158183>
262. Lowe BA. Surveillance versus nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy in stage I germ cell tumors. *Urol Clin North Am* 1993 Feb;20(1):75-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8381999>
263. Gels ME, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Marrink J, de Bruijn HW, Molenaar WM, Freling NJ, Droste JH, Schraffordt Koops H. Detection of recurrence in patients with clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors and consequences for further follow-up: a single-center 10-year experience. *J Clin Oncol* 1995 May;13(5):1188-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7537802>
264. van As NJ, Gilbert DC, Money-Kyrle J, Bloomfield D, Beesley S, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA. Evidence-based pragmatic guidelines for the follow-up of testicular cancer: optimising the detection of relapse. *Br J Cancer* 2008 Jun;98(12):1894-902.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18542063>
265. McLeod DG, Weiss RB, Stablein DM, Muggia FM, Paulson DF, Ellis JH, Spaulding JT, Donohue JP. Staging relationships and outcome in early stage testicular cancer: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. *J Urol* 1991 Jun;145(6):1178-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1851890>
266. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG, Bihrlé R. Primary retroperitoneal lymph node dissection in clinical stage A non-seminomatous germ cell testis cancer: review of the Indiana University Experience 1965-1989. *Br J Urol* 1993 Mar;71(3):326-35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8386580>
267. Schmoll HJ, Weissbach L. [Diagnostik und Therapie von Hodentumoren.] Interdisziplinäre Konsensus-Konferenz, Halle (Saale), 1996. EBM Ila, IIb, III. [Diagnosis and therapy for germ cell tumours] [article in German]

268. McCaffrey JA, Bajorin DF, Motzer RJ. Risk assessment for metastatic testis cancer. *Urol Clin North Am* 1998 Aug;25(3):389-95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728209>
269. Buchholz TA, Walden TL, Prestidge BR. Cost-effectiveness of posttreatment surveillance after radiation therapy for early stage seminoma. *Cancer* 1998 Mar;82(6):1126-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9506359>
270. Tana S, Cerrotta A, Gardani G, Palazzi M, Pizzocaro G. Postsurgical policy in stage I testicular seminoma: cost and benefit of prophylactic irradiation in a long-term experience. *Tumori* 1997 Nov- Dec;83(6):918-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9526584>
271. Sultanem K, Souhami L, Benk V, Bahary JP, Roman T, Shenouda G, Freeman C. Para-aortic irradiation only appears to be adequate treatment for patients with stage I seminoma of the testis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 Jan;40(2):455-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9457835>
272. Kiricuta IC, Sauer J, Bohndorf W. Omission of the pelvic irradiation in stage I testicular seminoma: a study of postorchidectomy paraaortic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 May;35(2): 293-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8635936>
273. Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Catton CN, Sturgeon JF, Moore M, Goodman P, Jewett MA. Stage I testicular seminoma: results of adjuvant irradiation and surveillance. *J Clin Oncol* 1995 Sep;13(9):2255-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7666083>
274. Fosså SD, Aass N, Kaalhus O. Radiotherapy for testicular seminoma stage I: treatment results and long-term post-irradiation morbidity in 365 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(2):383-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2921142>
275. Baniel J, Foster RS, Einhorn LH, Donohue JP. Late relapse of clinical stage I testicular cancer. *J Urol* 1995 Oct;154(4):1370-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658541> 46 2009
276. Stein ME, Leviov M, Drumea K, Moshkovitz B, Nativ O, Milstein D, Sabo E, Kuten A. Radiation-induced tumors in irradiated stage I testicular seminoma: results of a 25-year follow-up (1968-1993). *J Surg Oncol* 1998 Jan;67(1):38-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9457255>
277. Akimoto T, Takahashi I, Takahashi M, Yamakawa M, Hayakawa K, Mitsunashi N, Niibe H. Long-term outcome of postorchidectomy radiation therapy for stage I and II testicular seminoma. *Anticancer Res* 1997 Sep-Oct;17(5B):3781-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9427780>
278. Von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, Jakobsen A, Madsen EL, Pedersen M, Rørth M, Schultz H. Surveillance following orchidectomy for stage I seminoma of the testis. *Eur J Cancer* 1993;29A(14):1931-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8280484>
279. Horwich A, Alsanjari N, A'Hern, Nicholls J, Dearnaley DP, Fisher C. Surveillance following orchidectomy for stage I testicular seminoma. *Br J Cancer* 1992 May;65(5):775-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1586607>
280. Germá Lluch JR, Climent MA, Villavicencio H, Gomez de Segura G, Blanco R, Mercedes A, de Andres L, Sole Balcells FJ. Treatment of stage I testicular tumours. *Br J Urol* 1993 Apr;71(4):473-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8499994>
281. Warde PR, Gospodarowicz MK, Goodman PJ, Sturgeon JF, Jewett MA, Catton CN, Richmond H, Thomas GM, Duncan W, Munro AJ. Results of a policy of surveillance in stage I testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Sep;27(1):11-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8365931>
282. Allhoff EP, Liedke S, de Riese W, Stief C, Schneider B. Stage I seminoma of the testis: adjuvant radiotherapy or surveillance? *Br J Urol* 1991 Aug;68(2):190-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1715798>
283. Fosså SD, Chen J, Schonfeld SJ, McGlynn KA, McMaster ML, Gail MH, Travis LB. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. men. *J Natl Cancer Inst* 2005 Jul;97(14):1056-66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16030303>

284. Wierecky J, Kollmannsberger C, Boehlke I, Kuczyk M, Schleicher J, Schleucher N, Metzner B, Kanz L, Hartmann JT, Bokemeyer C. Secondary leukemia after first-line high-dose chemotherapy for patients with advanced germ cell cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005 Apr;131(4):255-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15627215>
285. Nuver J, Smit AJ, Sleijffer DT, van Gessel AI, van Roon AM, van der Meer J, van den Berg MP, Hoekstra HJ, Sluiter WJ, Gietema JA. Left ventricular and cardiac autonomic function in survivors of testicular cancer. *Eur J Clin Invest* 2005 Feb;35(2):99-103.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667580>
286. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, Dearnaley DP. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003 Apr;21(8): 1513-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12697875>
287. van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, Gietema JA, ten Bokkel Huinink WW, Rodrigus PT, Schimmel EC, Aleman BM, van Leeuwen FE. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2006 Jan;24(3):467-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421423>
288. Haugnes HS, Aass N, Fosså SD, Dahl O, Klepp O, Wist EA, Svartberg J, Wilsgaard T, Bremnes RM. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol* 2007 Feb;18(2):241-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17060482>
289. Huddart RA, Joffe JK. Preferred treatment for stage I seminoma: a survey of Canadian radiation oncologists. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006 Nov;18(9):693-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17100155>
290. Krege S, Kalund G, Otto T, Goepel M, Rübber H. Phase II study: adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. *Eur Urol* 1997;31(4):405-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187898>
291. Dieckmann KP, Krain J, Küster J, Brüggeboes B. Adjuvant carboplatin treatment for seminoma clinical stage I. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122(1):63-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8543595> 2009 47
292. Bukowski RM. Management of advanced and extragonadal germ-cell tumors. *Urol Clin North Am* 1993 Feb;20(1):153-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8381995>
293. Fair W, Dalbagni G, Machele Donat S, Theodorescu D. Evaluation and follow-up of patients with urologic cancer. AUA Office of Education Publications 9958 PG, 1999.
294. Pizzocaro G. Non-seminomatous germ-cell tumours (NSGCT) of the testis: diagnosis and management, stage by stage. *Eur Urol Update Series* 1997;6:139-45.
295. Sheinfeld J, Bajorin DF, Solomon M. Management of postchemotherapy residual masses in advanced germ cell tumours. *Urol Clin North Am* 1997;3:18-23.
296. Little JS Jr., Foster RS, Ulbright TM, Donohue JP. Unusual neoplasms detected in testis cancer patients undergoing post-chemotherapy retroperitoneal lymphadenectomy. *J Urol* 1994 Oct;152(4):1144-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8072083>

11.2 Tumores de células no germinativas

- Cheville JC, Sebo TJ, Lager DJ, Bostwick DG, Farrow GM. Leydig cell tumour of the testis: a clinicopathologic, DNA content, and MIB-1 comparison of nonmetastasizing and metastasizing tumors. *Am J Surg Pathol* 1998 Nov;22(11):1361-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9808128>
- Kim I, Young RH, Scully RE. Leydig cell tumours of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1985 Mar;9(3):177-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3993830>
- Matveev BP, Gurarii LL. [Leydig-cell tumors of the testis] *Urol Nefrol (Mosk)* 1997 Jul-Aug;(4):34-6. [article in Russian]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9381620>
- Young RH, Koelliker DD, Scully RE. Sertoli cell tumors of the testis, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of 60 cases. *Am J Surg Pathol* 1998 Jun;22(6):709-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9630178>

5. Proppe KH, Scully RE. Large-cell calcifying Sertoli cell tumour of the testis. *Am J Clin Pathol* 1980 Nov;74(5):607-19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7446466>
6. Zukerberg LR, Young RH, Scully RE. Sclerosing Sertoli cell tumour of the testis. A report of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 1991 Sep;15(9):829-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1719830>
7. WHO histological classification of testis tumours, In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds). *Pathology & Genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARC Press, 2004: 218, pp. 250-262.
8. Ulbright TM, Amin MB, Young RH. Tumours of the testis, adnexia, spermatic cord and scrotum. AFIP1999.
9. Cheville JC, Sebo TJ, Lager DJ, Bostwick DG, Farrow GM. Leydig cell tumour of the testis: a clinicopathologic, DNA content, and MIB-1 comparison of nonmetastasizing and metastasizing tumors. *Am J Surg Pathol* 1998;22(11):1361-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9808128>
10. McCluggage WG, Shanks JH, Arthur K, Banerjee SS. Cellular proliferation and nuclear ploidy assessments augment established prognostic factors in predicting malignancy in testicular Leydig cell tumours. *Histopathology* 1998 Oct;33(4):361-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9822927>
11. Mineur P, de Cooman S, Hustin J, Verhoeven G, de Hertogh E. Feminizing testicular Leydig cell tumour: hormonal profile before and after unilateral orchidectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 1987 Apr;64(4):686-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3818898>
12. Reznik Y, Rieu M, Kuhn JM, Mandard JC, Bottet P, Lemonnier D, Bekka S, Mahoudeau J. Luteinizing hormone regulation by sex steroids in men with germinal and Leydig cell tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993 May;38(5):487-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8392454>
13. Bercovici JP, Nahoul K, Tater D, Charles JF, Scholler R. Hormonal profile of Leydig cell tumors with gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 Oct;59(4):625-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6434575> 48 2009
14. Haas GP, Pittaluga S, Gomella L, Travis WD, Sherins RJ, Doppman JL, Linehan WL, Robertson C. Clinical occult Leydig cell tumour presenting with gynecomastia. *J Urol* 1989 Nov;142(5):1325-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2810523>
15. Ruthgers JL, Young RH, Scully RE. The testicular 'tumour' of the adrenogenital syndrome. A report of six cases and review of the literature on testicular masses in patients with adrenocortical disorders. *Am J Surg Pathol* 1988 Jul;12(7):503-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3291624>
16. Maizlin ZV, Belenky A, Kunichezky M, Sandbank J, Strauss S. Leydig cell tumors of the testis: gray scale and color Doppler sonographic appearance. *J Ultrasound Med* 2004 Jul;23(7):959-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15292565>
17. Ponce de León Roca J, Algaba Arrea F, Bassas Arnau L, Villavicencio Mavrich H. [Leydig-cell tumour of the testis] *Arch Esp Urol* 2000 Jul-Aug;53(6):453-8. [article in Spanish]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11002512>
18. Wegner HE, Dieckmann KP, Herbst H, Andresen R, Miller K. Leydig cell tumour-comparison of results of radical and testis sparing surgery in a single center. *Urol Int* 1997;59(3):170-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9428434>
19. Mosharafa AA, Foster RS, Bihle R, Koch MO, Ulbright TM, Einhorn LH, Donohue JP. Does retroperitoneal lymph node dissection have a curative role for patients with sex cord-stromal testicular tumors? *Cancer* 2003 Aug;98(4):753-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12910519>
20. Giglio M, Medica M, De Rose AF, Germinale F, Ravetti JL, Carmignani G. Testicular Sertoli cell tumours and relative sub-types. Analysis of clinical and prognostic features. *Urol Int* 2003;70(3): 205-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660458>
21. Jacobsen GK. Malignant Sertoli cell tumours of the testis. *J Urol Pathol* 1993;1:233-55.
22. Kratzer SS, Ulbright TM, Talerman A, Srigley JR, Roth LM, Wahle GR, Moussa M, Stephens JK, Millos A, Young RH. Large cell calcifying Sertoli cell tumour of the testis: contrasting features of six malignant and six benign tumors and a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1997 Nov;21(11): 1271-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9351565>

23. Henley JD, Young RH, Ulbright TM. Malignant Sertoli cell tumours of the testis: a study of 13 examples of a neoplasm frequently misinterpreted as seminoma. *Am J Surg Pathol* 2002 May;26: 541-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11979085>
24. Plata C, Algaba F, Andújar M, Nistal M, Stocks P, Martínez JL, Nogales FF. Large cell calcifying Sertoli cell tumour of the testis. *Histopathology* 1995 Mar;26(3):255-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541015>
25. Anderson GA. Sclerosing Sertoli cell tumour of the testis: a distinct histological subtype. *J Urol* 1995 Nov;154(5):1756-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7563340>
26. Grabrilove JL, Freiberg EK, Leiter E, Nicolis GL. Feminizing and non-feminizing Sertoli cell tumors. *J Urol* 1980 Dec;124(6):757-67.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7003168>
27. Gierke CL, King BF, Bostwick DG, Choyke PL, Hattery RR. Large-cell calcifying Sertoli cell tumour of the testis: appearance at sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1994 Aug;163(2):373-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8037034>
28. Chang B, Borer JG, Tan PE, Diamond DA. Large-cell calcifying Sertoli cell tumour of the testis: case report and review of the literature. *Urology* 1998 Sep;52(3):520-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9730477>
29. Washecka R, Dresner MI, Honda SA. Testicular tumors in Carney's complex. *J Urol* 2002 Mar;167(3): 1299-302.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832717>
30. Young S, Gooneratne S, Straus FH 2nd, Zeller WP, Bulun SE, Rosenthal IM. Feminizing Sertoli cell tumors in boys with Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Surg Pathol* 1995 Jan;19(1):50-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7802138>
31. Kaplan GW, Cromie WJ, Kelalis PP, Silber I, Tank ES Jr. Gonadal stromal tumors: a report of the Prepuberal Testicular Tumours Registry. *J Urol* 1986 Jul;136(1Pt2):300-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3723681> 2009 49
32. Al-Bozom IA, El-Faqih SR, Hassan SH, El-Tiraifi AE, Talic RF. Granulosa cell tumour of the adult type. A case report and review of the literature of a very rare testicular tumour. *Arch Pathol Lab Med* 2000 Oct;124(10):1525-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11035589>
33. Perito PE, Ciancio G, Civantos F, Politano VA. Sertoli-Leydig cell testicular tumour: case report and review of sex cord/gonadal stromal tumour histogenesis. *J Urol* 1992 Sep;148(3):883-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1512847>
34. Scully RE. Gonadoblastoma. A review of 74 cases. *Cancer* 1970 Jun;25(6):1340-56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4193741>
35. Ulbright TM, Strigley JR, Reuter VE, Wojno K, Roth LM, Young RH. Sex-cord-stromal tumours of the testis with entrapped germ cells: a lesion mimicking unclassified mixed germ cell sex cord-stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2000 Apr;24(4):535-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10757400>

12. ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

Esta lista no incluye todas las abreviaturas más frecuentes.

AFP	alfafetoproteína
AUC	área bajo la curva
CGA	campo a gran aumento
CgA	cromogranina A
EAP	estadio anatomopatológico
EAU	Asociación Europea de Urología (European Association of Urology)
EC	estadio clínico
EORTC	Organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer (European Organization for Research and Treatment of Cancer)
EP	etopósido, cisplatino
FAP	fosfatasa alcalina placentaria

FDG-PET	tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa
FSH	folitropina
GCC	grado de comprobación científica
G-CSF	factor estimulador de las colonias de granulocitos
GI	gastrointestinal
GR	grado de recomendación
hCG	gonadotropina coriónica humana
IC	intervalo de confianza
IGCCCCG	International Germ Cell Cancer Collaborative Group
LDH	lactato deshidrogenasa
LH	lutropina
LRP	linfadenectomía retroperitoneal
LSN	límite superior de la normalidad
MBDC	medicina basada en datos científicos
MRC	Medical Research Council
OMS	Organización Mundial de la Salud
PA	paraaórtico
PEB	cisplatino, etopósido, bleomicina
PEI	cisplatino, etopósido, ifosfamida
PET	tomografía por emisión de positrones
PVB	cisplatino, vinblastina, bleomicina
RM	resonancia magnética
SSP	supervivencia sin progresión
SWENOTECA	Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project
TC	tomografía computarizada
TCGNS	tumor de células germinativas no seminomatoso
Tin	definición anatomopatológica de carcinoma in situ: carcinoma intratubular de células germinativas indiferenciado
TIP	paclitaxel, ifosfamida, cisplatino
TNM	Tumor, Ganglios (Nodes), Metástasis
UICC	Unión internacional contra el cáncer
VeIP	vinblastina, ifosfamida, cisplatino
VIP (VP-16)	etopósido, ifosfamida, cisplatino

Conflictos de intereses

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

