

# 1 **Diagnóstico y tratamiento del cáncer de testículo en estadio** 2 **temprano: Guías de la AUA**

3  
4 Andrew Stephenson, MD; Scott E. Eggener, MD; Eric B. Bass, MD, MPH; David M. Chelnick, BS;  
5 Siamak Daneshmand, MD; Darren Feldman, MD; Timothy Gilligan, MD; José A. Karam, MD;  
6 Bradley Leibovich, MD, FACS; Stanley L. Liauw, MD; Timothy A. Masterson, MD; Joshua J.  
7 Meeks, MD, PhD; Phillip M. Pierorazio, MD; Ritu Sharma; Joel Sheinfeld, MD

## 8 9 **Propósito**

10 El cáncer de testículo es la neoplasia maligna sólida más común en hombres  
11 jóvenes. El cáncer de testículo es una neoplasia relativamente rara, con  
12 desenlaces definidos por factores específicos relacionados con el cáncer y el  
13 paciente. La gran mayoría de los hombres con cáncer de testículo tienen  
14 enfermedad en estadio bajo (limitado al testículo y retroperitoneo; estadios  
15 clínicos I-II B); las tasas de supervivencia son altas con la terapia estándar. Una  
16 prioridad para los pacientes con enfermedad en estadio bajo es limitar la carga de  
17 la terapia y la toxicidad relacionada con el tratamiento sin comprometer el  
18 control del cáncer. Por lo tanto, la vigilancia ha asumido un papel cada vez más  
19 importante entre las personas con cáncer clínicamente confinado al testículo.  
20 Asimismo, los paradigmas de manejo han experimentado cambios sustanciales en  
21 los últimos años a medida que ha surgido evidencia sobre la estratificación del  
22 riesgo, la recurrencia, la supervivencia y la toxicidad relacionada con el  
23 tratamiento.

## 24 25 **Metodología**

26 La revisión sistemática utilizada para informar esta guía fue realizada por un  
27 equipo de metodología en el Centro de Práctica Basada en Evidencia de la  
28 Universidad Johns Hopkins. La determinación del alcance del informe y la revisión  
29 de la revisión sistemática final para informar las declaraciones de las guías se  
30 llevaron a cabo junto con el panel de expertos en cáncer de testículo. El equipo de  
31 metodología buscó utilizando PubMed®, Embase® y el Registro Central Cochrane  
32 de Ensayos Controlados (CENTRAL) desde enero de 1980 hasta agosto de 2018. El  
33 equipo desarrolló una estrategia de búsqueda mediante el uso de términos de  
34 encabezados de materias médicas (MeSH) y palabras clave relevantes para el  
35 diagnóstico y tratamiento del cáncer de testículo en estadio temprano. El equipo  
36 de revisión de evidencia también revisó las revisiones sistemáticas relevantes y las  
37 referencias proporcionadas por el panel para identificar los artículos que las  
38 búsquedas en la base de datos pudieron haber pasado por alto.

39

## 40 **Declaraciones de las Guías**

### 41 **Gestión inicial**

#### 42 **Diagnóstico y consulta inicial**

43

44 **1.** Una masa sólida en el testículo identificada por examen físico o por  
45 imágenes debe tratarse como una neoplasia maligna hasta que se  
46 demuestre lo contrario. (Principio Clínico)

47

48 **2.** En un paciente con masa sólida en el testículo, sospechoso de neoplasia, se  
49 deberá medir inicialmente los marcadores tumorales séricos (AFP, hCG y

50 LDH) y posteriormente realizar orquiectomía . (Recomendación moderada;  
51 Nivel de evidencia: Grado C)

52

53 **3.** Antes del tratamiento definitivo, los pacientes deben recibir  
54 asesoramiento sobre los riesgos de hipogonadismo e infertilidad  
55 (recomendación moderada; nivel de evidencia: grado C) y se les debe  
56 ofrecer un banco de esperma, cuando sea apropiado. En pacientes sin un  
57 testículo contralateral normal o con subfertilidad conocida, esto debe  
58 considerarse antes de la orquiectomía. (Principio Clínico)

59

60 **4.** Debe realizarse una ecografía testicular doppler en pacientes con una  
61 masa escrotal unilateral o bilateral que sea sugestiva de malignidad.  
62 (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado B)

63

64 **5.** La microlitiasis testicular en ausencia de masa sólida y factores de riesgo  
65 para desarrollar un GCT no confiere un mayor riesgo de neoplasia maligna y  
66 no requiere evaluación adicional. (Recomendación moderada; Nivel de  
67 evidencia: Grado C)

68

69 **6.** Los pacientes con marcadores tumorales séricos normales (hCG y AFP) y  
70 hallazgos indeterminados en el examen físico o la ecografía testicular para  
71 neoplasia testicular deben hacerse nuevamente imágenes diagnósticas en  
72 seis a ocho semanas. (Principio Clínico)

73

74 **7.** La resonancia magnética no debe usarse en la evaluación y el diagnóstico  
75 inicial de una lesión testicular sospechosa de neoplasia. (Recomendación  
76 moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

77

## 78 Orquiectomía

79

80 **8.** Los pacientes con una lesión testicular sospechosa de neoplasia y un  
81 testículo contralateral normal deben someterse a una orquiectomía  
82 inguinal radical; No se recomienda la cirugía para preservar los testículos.  
83 Se desaconseja la orquiectomía transescrotal. (Recomendación fuerte;  
84 Nivel de evidencia: Grado B)

85

86 **9.** La prótesis testicular debe discutirse antes de la orquiectomía. (Opinión de  
87 expertos)

88

89 **10.** Los pacientes que se han sometido a una orquiectomía escrotal por  
90 neoplasia maligna deben recibir asesoramiento sobre el aumento del riesgo  
91 de recurrencia local y, en raras ocasiones, se puede considerar la terapia  
92 complementaria (escisión de la cicatriz escrotal o radioterapia) para el  
93 control local. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

94

## 95 Cirugía para preservar los testículos

96 **11a.** La cirugía preservadora de testicular (TSS) a través de un abordaje  
97 inguinal puede ofrecerse como una alternativa a la orquiectomía inguinal  
98 radical en pacientes muy seleccionados que deseen preservar la función

99 gonadal con masas de <2 cm y (1) hallazgos ecográficos , exámen físico  
100 equívoco y/o marcadores tumorales negativos (hCG y AFP), (2) testículos  
101 congénitos, adquiridos o funcionalmente solitarios, o (3) tumores  
102 sincrónicos bilaterales. (Recomendación condicional; Nivel de evidencia:  
103 Grado C)

104

105 **11b.** Los pacientes que deseen la TSS deben ser aconsejados con respecto a  
106 (1) un mayor riesgo de recurrencia local, (2) la necesidad de monitoreo  
107 con examen físico y ultrasonido, (3) el papel de la radioterapia adyuvante  
108 en el testículo para reducir la recurrencia local, (4) el impacto de la  
109 radioterapia en la producción de espermatozoides y testosterona, y (5) el  
110 riesgo de atrofia testicular y la necesidad de terapia de reemplazo de  
111 testosterona, subfertilidad y/o infertilidad. (Recomendación moderada;  
112 Nivel de evidencia: Grado C)

113

114 **11c.** Cuando se realiza TSS, además de la masa sospechosa, las biopsias  
115 múltiples de la parenquimia normal del testículo ipsilateral se deben  
116 obtener para la evaluación por un patólogo genitourinario  
117 experimentado. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

118

## 119 GCNIS Consejería y Gestión

120 **12.** Los clínicos deben informar a pacientes con un historial de GCT ( tumor de  
121 células germinales) o de GCNIS ( neoplasia germinal in situ ) sobre los  
122 riesgos de un segundo tumor primario que, aunque es raro, se aumenta

123 perceptiblemente en el testículo contralateral. (Recomendación moderada;  
124 Nivel de evidencia: Grado B)

125  
126 **13a.** En pacientes con GCNIS en biopsia del testículo o neoplasia maligna  
127 después de TSS, los clínicos deben informar a los pacientes de los riesgos y  
128 ventajas de la vigilancia, de la radiación, y de la orquiectomía.

129 (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

130  
131 **13b.** Los clínicos deben recomendar la vigilancia en pacientes con GCNIS o  
132 neoplasia maligna después de TSS que deseen preservar la fertilidad y la  
133 producción testicular de andrógenos. (Recomendación moderada; Nivel de  
134 evidencia: Grado C)

135  
136 **13c.** Los clínicos deben recomendar la radiación testicular (18-20 GY) o la  
137 orquiectomía en pacientes con GCNIS o neoplasia maligna después de TSS  
138 que prioricen la reducción del riesgo de cáncer teniendo en cuenta que la  
139 radiación reduce el riesgo de hipogonadismo en comparación con la  
140 orquiectomía. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

141

## 142 **Estadaje**

### 143 **Marcadores tumorales séricos**

144 **14.** El Nadir de los marcadores tumorales séricos (AFP, hCG y LDH) deben  
145 repetirse a intervalos de tiempo T1/2 apropiados después de la  
146 orquiectomía para el estadaje y la estratificación del riesgo.

147 (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado B)

148  
149  
150  
151  
152  
153  
154  
155  
156  
157  
158  
159  
160  
161  
162  
163  
164  
165  
166  
167  
168  
169  
170  
171  
172  
173

**15.** Para los pacientes con AFP o hCG elevada post-orquiectomía, se deben monitorear los marcadores tumorales séricos para establecer los niveles del nadir antes del tratamiento; esto sólo si los niveles nadir del marcador influyen en el tratamiento. (Principio Clínico)

**16.** Para los pacientes con GCT metastásico (Estadio IIC o III) que requieren quimioterapia, los médicos deben basar el esquema de quimioterapia y el número de ciclos en la estratificación del riesgo de IGCCCG. La estratificación del riesgo de IGCCCG se basa en los niveles nadir del marcador tumoral sérico (hCG, AFP y LDH) obtenidos antes del inicio de la quimioterapia, los estudios de imágenes y la histología tumoral después de la orquiectomía radical (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado A). Cualquier paciente en etapa post-puberal, independientemente de la edad, debe ser tratado de acuerdo con las pautas de tratamiento para adultos. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado B)

**17.** Para los pacientes en quienes los niveles del marcador tumoral sérico (AFP y hCG) se encuentren elevados al límite superior (dentro del límite superior 3x del normal) post-orquiectomía, se debe confirmar dicho ascenso antes de tomar decisiones ya que pueden presentarse falsos positivos. (Principio Clínico)

174 **Imágenes diagnósticas**

175 **18.** En pacientes con GCT recién diagnosticado, los clínicos deben obtener un  
176 TAC del abdomen y pelvis con contraste IV o Resonancia Magnética si el  
177 TAC está contraindicado. (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado  
178 B)

179

180 **19a.** En pacientes con GCT diagnosticado recientemente, los médicos deben  
181 obtener imágenes de tórax. (Principio Clínico)

182

183 **19b.** En presencia de marcadores post-orquiectomía elevados y ascendentes  
184 (hCG y AFP) o evidencia de metástasis en imágenes abdomino pélvicas,  
185 radiografía de tórax o al examen físico, se debe obtener un TAC de tórax.  
186 (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado C)

187

188 **19c.** En pacientes con seminoma en estadio clínico I, los médicos deben  
189 obtener preferentemente una radiografía de tórax en lugar de un TAC.  
190 (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado B)

191

192 **19d.** En pacientes con NSGCT, los médicos pueden solicitar preferentemente  
193 un TAC de tórax y deben priorizarlo para aquellos pacientes a los que se  
194 recomienda recibir terapia adyuvante. (Recomendación condicional; Nivel  
195 de evidencia: Grado C)

196



197 **20.** En pacientes con GCT de diagnóstico reciente, los médicos no deben  
198 obtener un PET para la estadificación. (Recomendación fuerte; Nivel de  
199 evidencia: Grado B)

200

201 **21.** A los pacientes se les debe asignar una categoría TNMS para guiar las  
202 decisiones de manejo. (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado B)

203

## 204 **Tratamiento**

### 205 **Principios de Tratamiento**

206

207 **22.** Las decisiones de tratamiento deben basarse en las imágenes obtenidas  
208 dentro de las 4 semanas anteriores y los marcadores tumorales séricos  
209 (hCG y AFP) dentro de los 10 días anteriores. (Opinión de expertos)

210

211 **23.** Las decisiones de tratamiento deben tomarse en un entorno  
212 multidisciplinario que involucre a médicos experimentados en urología,  
213 oncología médica, radiooncología, patología y radiología. (Principio Clínico)

214

215 **24.** Se debe considerar la revisión de las patologías por expertos en escenarios  
216 clínicos donde las decisiones de tratamiento se verán afectadas.  
217 (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

218

219 **25.** En pacientes con marcadores tumorales séricos normales (hCG y AFP) y  
220 hallazgos de imágenes diagnósticas equívocos para metástasis, los clínicos  
221 pueden considerar repetir la imagen en seis a ocho semanas para aclarar la

222 extensión de la enfermedad antes de hacer una recomendación de  
223 tratamiento. (Principio Clínico)

224

#### 225 Tratamiento de seminomas - Vigilancia / RPLND / Quimioterapia / Radiación

226 **26.** Los médicos deben recomendar la vigilancia después de la orquiectomía  
227 para los pacientes con seminoma en estadio I. La radioterapia adyuvante y  
228 la quimioterapia basada en carboplatino son alternativas menos  
229 preferibles. (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado B)

230

231 **27.** Para los pacientes con seminoma en estadio IIA o IIB con un ganglio  
232 linfático  $\leq 3$  cm, los médicos deben recomendar radioterapia o  
233 quimioterapia basada en cisplatino con múltiples agentes basándose en la  
234 toma de decisiones compartida. (Recomendación moderada; Nivel de  
235 evidencia: Grado B) Para pacientes con seminoma IIB con un ganglio  
236 linfático  $> 3$  cm, se recomienda la quimioterapia. (Recomendación  
237 moderada; Nivel de evidencia: Grado B)

238

#### 239 Tratamiento de no seminomas - Vigilancia / RPLND / Quimioterapia / Radiación

240 **28.** Los clínicos deben recomendar quimioterapia con múltiples agentes,  
241 apropiada para el riesgo, en pacientes con NSGCT, con AFP o hCG sérica  
242 elevada o con aumento post orquiectomía (es decir, estadio cualquier T,  
243 N1-2S1). (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado B)

244

245 **29.** Los clínicos deben recomendar la vigilancia después de la orquiectomía  
246 para los pacientes con NSGCT en estadio IA. La RPLND ( linfadenectomía  
247 retroperitoneal ) o un ciclo de quimioterapia con bleomicina, etopósido y

248 cisplatino son opciones de tratamiento alternativas eficaces y apropiadas  
249 para los pacientes que rechazan la vigilancia o están en riesgo de  
250 incumplimiento. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado B)

251

252 **30.** Para los pacientes con NSGCT en estadio IB, los clínicos deben recomendar  
253 vigilancia, RPLND o uno o dos ciclos de quimioterapia con bleomicina,  
254 etopósido y cisplatino basándose en la toma de decisiones compartida.  
255 (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado B)

256

257 **31.** Los pacientes con NSGCT en estadio I y cualquier neoplasia maligna  
258 somática secundaria (también conocida como transformación maligna de  
259 un teratoma) en el tumor primario deben someterse a una RPLND. (Opinión  
260 de expertos)

261

262 **32.** Los médicos deben recomendar la RPLND o la quimioterapia para los  
263 pacientes con NSGCT en estadio IIA con AFP y hCG séricos normales (S0)  
264 post-orquiectomía. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado  
265 B)

266

267 **33.** En pacientes con NSGCT en estadio clínico IIB con AFP y hCG séricas  
268 normales después de la orquiectomía, los médicos deben recomendar  
269 quimioterapia con múltiples agentes, apropiada para el riesgo.  
270 (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado B). Los médicos  
271 pueden ofrecer RPLND como una alternativa a la quimioterapia para  
272 pacientes con NSGCT en estadio clínico IIB con AFP y hCG séricas normales

273 después de la orquiectomía. (Recomendación condicional; Nivel de  
274 evidencia: Grado C)

275

276 **34.** Entre los pacientes que son candidatos para RPLND, se recomienda que los  
277 médicos consideren remitir a un cirujano experimentado en un centro de  
278 alto volumen. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

279

280 **35.** Los cirujanos con experiencia en el manejo de GCT y experiencia en cirugía  
281 mínimamente invasiva pueden ofrecer una RPLND mínimamente invasiva,  
282 reconociendo la falta de datos a largo plazo sobre los desenlaces  
283 oncológicos. (Opinión de expertos)

284

285 **36.** La RPLND primaria debe realizarse con intención curativa en todos los  
286 pacientes. La RPLND debe realizarse respetando los siguientes principios  
287 anatómicos, independientemente de la intención de administrar  
288 quimioterapia adyuvante. Estos principios se aplican tanto a abordajes  
289 abiertos como mínimamente invasivos. (Recomendación moderada; Nivel  
290 de evidencia: Grado B).

291 • Se debe realizar una disección de plantilla bilateral completa en pacientes  
292 con ganglios linfáticos sospechosos con base en imágenes de TAC o  
293 valoración intraoperatoria y en aquellos con neoplasia maligna de tipo  
294 somático en el tumor primario.

295 • Se puede realizar una disección de plantilla bilateral completa o plantilla  
296 modificada en pacientes con ganglios linfáticos clínicamente negativos.

297 • Una disección con plantilla derecha modificada puede omitir los ganglios  
298 linfáticos paraaórticos por debajo de la arteria mesentérica inferior. La  
299 omisión de los ganglios linfáticos paraaórticos por encima de la arteria  
300 mesentérica inferior es controvertida.

301 • Una disección con plantilla izquierda modificada puede omitir los ganglios  
302 linfáticos paracavos, precavos y retrocavos. La omisión de los ganglios  
303 linfáticos interaortocavos es controvertida.

304 • Se debe ofrecer preservación de nervios en pacientes seleccionados que  
305 deseen preservar la función eyaculatoria.

306 • Los intentos de preservar los nervios no deben comprometer la calidad de  
307 la disección de los ganglios linfáticos.

308 • Debe realizarse una disección completa de los ganglios linfáticos  
309 retroaórticos y / o retrocavos con división de los vasos lumbares cuando se  
310 encuentre dentro de la plantilla planeada.

311 • Los vasos gonadales ipsolaterales deben extirparse en todos los  
312 pacientes.

313 • La extensión proximal de la disección es el pilar del diafragma al nivel de  
314 las arterias renales. La extensión caudal de la enfermedad es el cruce del  
315 uréter sobre la arteria ilíaca común ipsolateral.

316

317 **37.** Después de una RPLND primaria, los médicos deben recomendar vigilancia  
318 o quimioterapia adyuvante en pacientes con NSGCT que tienen  
319 enfermedad en estadio II patológico que no es teratoma puro. Para los  
320 pacientes con teratoma puro pN1 y / o pN1-3, se prefiere la vigilancia. Para  
321 pacientes con pN2-3 en RPLND, se prefiere la quimioterapia a base de  
322 cisplatino con múltiples agentes. (Recomendación moderada; Nivel de  
323 evidencia: Grado B)

324

325 **Vigilancia del cáncer de testículo en estadio I**

326

327 **38.** Para los pacientes con seminoma en estadio clínico I que eligen la  
328 vigilancia, los médicos deben obtener una historia y un examen físico y

329 realizar imágenes transversales del abdomen con o sin la pelvis, cada 4-6  
330 meses durante los primeros 2 años, y luego cada 6-12 meses en los años 3-  
331 5. Las imágenes de vigilancia de rutina del tórax y la evaluación de los  
332 marcadores tumorales séricos se pueden obtener según esté clínicamente  
333 indicado. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado B)

334

335 **39.** En pacientes con NSGCT en estadio I sometidos a vigilancia después de una  
336 orquiectomía, los médicos deben realizar un examen físico y obtener  
337 marcadores tumorales séricos (AFP, hCG +/- LDH) cada 2-3 meses en el año  
338 1, cada 2-4 meses en el año 2, cada 4-6 meses en el año 3 y cada 6-12  
339 meses durante los años 4 y 5. (Recomendación moderada; Nivel de  
340 evidencia: Grado C)

341

342 **40.** En pacientes con NSGCT en estadio I sometidos a vigilancia después de una  
343 orquiectomía, se debe realizar una valoración radiológica (radiografía de  
344 tórax e imágenes del abdomen con o sin pelvis) cada 3-6 meses en el  
345 primer año a partir de los 3 meses, cada 4-12 meses. en el año 2, una vez  
346 en el año 3 y una vez en el año 4 o 5. (Recomendación moderada; Nivel de  
347 evidencia: Grado B) Los hombres con mayor riesgo de recidiva (p. Ej.,  
348 Invasión linfovascular) deben recibir imágenes diagnósticas con intervalos  
349 más cortos. (Opinión de expertos)

350

351 **41.** Los pacientes que recaen durante la vigilancia deben ser re estadificados y  
352 tratados por completo en función de su estado TNM-s. (Recomendación  
353 moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

354

355 **42.** Los médicos deben informar a los pacientes con GCT en estadio I sobre la  
356 vigilancia del riesgo  $\leq 1\%$  de recidiva tardía después de 5 años.  
357 (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado B) A partir de  
358 entonces, se puede realizar una valoración serológica y radiográfica anual  
359 según se indique con base en las inquietudes clínicas. (Principio Clínico)

360

### 361 **Sobrevida adicional**

362 **43.** Los pacientes con GCT deben ser monitoreados para detectar signos y  
363 síntomas de hipogonadismo. Si está presente, se deben medir los niveles  
364 séricos de testosterona AM y hormona luteinizante. (Principio Clínico)

365

366 **44.** Los pacientes con antecedentes de GCT cuyo tratamiento ha incluido  
367 radioterapia, quimioterapia o ambos deben ser advertidos del riesgo  
368 elevado de enfermedad cardiovascular (Recomendación condicional; Nivel  
369 de evidencia: Grado C) y deben establecer atención regular con un médico  
370 de atención primaria para que se pueden controlar los factores de riesgo  
371 modificables de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, dieta, ejercicio,  
372 tabaquismo, niveles de lípidos séricos, presión sanguínea, glucosa sérica).  
373 (Opinión de expertos)

374

375 **45.** Los pacientes con antecedentes de GCT cuyo tratamiento ha incluido  
376 radioterapia, quimioterapia o ambos deben ser advertidos del riesgo  
377 elevado de neoplasia maligna secundaria (recomendación condicional; nivel  
378 de evidencia: grado C) y deben establecer atención regular con un médico

379 de atención primaria para mantenimiento adecuado de la atención médica  
380 y tamizaje del cáncer, según corresponda. (Opinión de expertos)

381

## 382 **Introducción**

### 383 **Propósito**

384 El cáncer de testículo es la neoplasia maligna sólida más común en hombres  
385 jóvenes. La gran mayoría de los hombres con cáncer de testículo tienen  
386 enfermedad en estadio bajo (limitado al testículo y retroperitoneo; estadios  
387 clínicos I-II B); las tasas de sobrevida son altas con la terapia estándar. Una  
388 prioridad para los pacientes con enfermedad en estadio bajo es limitar la carga de  
389 la terapia y la toxicidad relacionada con el tratamiento sin comprometer el  
390 control del cáncer. Por lo tanto, la vigilancia ha asumido un papel cada vez más  
391 importante entre las personas con cáncer clínicamente confinado al testículo. El  
392 cáncer de testículo es una neoplasia relativamente rara, con desenlaces definidos  
393 por factores específicos relacionados con el cáncer y el paciente. Asimismo, los  
394 paradigmas de manejo han experimentado cambios sustanciales en los últimos  
395 años a medida que ha surgido evidencia sobre la estratificación del riesgo, la  
396 recurrencia, la sobrevida y la toxicidad relacionada con el tratamiento.

397

398 Los urólogos son con frecuencia el clínico que trata inicialmente a los hombres  
399 con cáncer de testículo recientemente diagnosticado y desempeñan así un papel  
400 crucial en la toma de decisiones del tratamiento y asesoramiento. Esta guía de  
401 práctica clínica proporciona recomendaciones basadas en la evidencia para los  
402 clínicos con respecto al diagnóstico, la estadificación, la selección del tratamiento  
403 y la vigilancia posterior al tratamiento de pacientes con seminoma en estadios



404 clínicos I, IIA y IIB y tumor de células germinales no seminomatoso (NSGCT).  
405 Consulte también el algoritmo asociado de tratamiento del cáncer de testículo en  
406 estadio bajo.

407

## 408 Metodología

409

### 410 *Proceso y formación de Paneles*

411 El Panel de Cáncer Testicular fue creado en 2017 por la Asociación Americana de  
412 Urología e Información Educativa, Inc. (AUAER). El Comité de Guías de Prácticas  
413 (PGC) de la AUA seleccionó a los presidentes de los Paneles que, a su vez,  
414 nombraron a los miembros adicionales del panel con base en conocimientos  
415 especializados específicos en esta área. El Panel incluyó especialidades de  
416 urología, oncología y radiología.

417

### 418 *Revisión por pares y aprobación de documentos*

419 Una parte integral del proceso de desarrollo de directrices en la AUA es la revisión  
420 externa por pares. La AUA llevó a cabo un exhaustivo proceso de revisión por  
421 pares para garantizar que el documento fuera revisado por expertos en el  
422 diagnóstico y tratamiento del cáncer testicular. Además de los revisores de la AUA  
423 PGC, Consejo de Ciencias y Calidad (SQC) y la Junta Directiva (BOD), el documento  
424 fue revisado por representantes de la Sociedad Estadounidense de Oncología  
425 Clínica, la American Society for Radiation Oncology y la Society of Urologic  
426 Oncology, así como por expertos en contenido externo. Además, se realizó una  
427 convocatoria para revisores en el sitio web de la AUA del 14 al 28 de diciembre de  
428 2018 para permitir que cualquier parte interesada adicional solicitara una copia

429 del documento para su revisión. La guía también fue enviada a la Urology Care  
430 Foundation para abrir el documento más a la perspectiva del paciente. El  
431 borrador del documento guía se distribuyó a 105 pares revisores. Todas las  
432 observaciones de la revisión de pares fueron ciegas y enviadas al Panel para su  
433 revisión. En total, 45 revisores proporcionaron comentarios, incluidos 30 revisores  
434 externos. Al final del proceso de revisión por pares, se recibieron un total de 530  
435 observaciones. Tras la discusión de las observaciones, el Panel revisó el borrador  
436 según fuera necesario. Una vez finalizada, la guía se presentó para su aprobación  
437 a la AUA PGC, SQC y la Junta Directiva para su aprobación final.

438

#### 439 *Estrategia de búsqueda*

440 El equipo del Centro de Práctica Basada en la Evidencia de la Universidad Johns  
441 Hopkins hizo búsquedas en PubMed®, Embase® y en el Registro Cochrane Central  
442 de Ensayos Controlados (CENTRAL) desde enero de 1980 hasta agosto de 2018. El  
443 equipo desarrolló una estrategia de búsqueda mediante el uso de términos de  
444 encabezados de materias médicas y palabras clave relevantes para el diagnóstico  
445 y tratamiento del cáncer de testículo en estadio temprano. El equipo de revisión  
446 de evidencia también revisó las revisiones sistemáticas relevantes y las  
447 referencias proporcionadas por el panel para identificar los artículos que las  
448 búsquedas en la base de datos pudieron haber pasado por alto.

449

#### 450 *Selección de estudios y abstracción de datos*

451 La selección de los estudios se basó en criterios de elegibilidad predefinidos para  
452 las poblaciones de pacientes, las intervenciones, los desenlaces y los diseños de  
453 estudios de interés. Dos revisores examinaron de forma independiente los títulos,

454 los resúmenes y el texto completo para su inclusión. Las diferencias entre los  
455 revisores con respecto a la elegibilidad se resolvieron por consenso.

456

457 Los revisores extrajeron información sobre las características del estudio, los  
458 participantes, las intervenciones y los desenlaces. Un revisor completó la  
459 abstracción de datos y un segundo revisor comprobó la precisión.

460

#### 461 *Valoración del riesgo de sesgo de estudios individuales*

462 Dos revisores evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo para estudios  
463 individuales. Se utilizó la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el  
464 riesgo de sesgo de los ensayos controlados aleatorizados (RCTs).<sup>1</sup> Para los  
465 estudios no aleatorizados de intervenciones de tratamiento, los revisores  
466 utilizaron la Herramienta Cochrane de Valoración del Riesgo de Sesgo para  
467 Estudios No Aleatorizados de Intervenciones (ACROBAT-NRSI). Para los estudios  
468 diagnósticos, los revisores utilizaron la herramienta de evaluación de la calidad de  
469 estudios de precisión diagnóstica (QUADAS -2).<sup>2</sup> Las diferencias entre los  
470 revisores se resolvieron por consenso. El equipo de revisión de evidencia calificó  
471 la solidez de la evidencia de los desenlaces mediante la adaptación de los tres  
472 niveles predefinidos de solidez de la evidencia de la AUA.

473

#### 474 *Determinación de la solidez de la evidencia*

475 La categorización de la solidez de la evidencia es conceptualmente distinta de la  
476 calidad de los estudios individuales. La solidez de la evidencia se refiere al  
477 conjunto de evidencia disponible para una pregunta en particular e incluye no  
478 sólo la calidad de los estudios individuales, sino también la consideración del

479 diseño del estudio; la consistencia de los hallazgos entre los estudios; la  
480 adecuación de los tamaños de las muestras; y la generalización de las poblaciones  
481 de estudio, los entornos y las intervenciones para los fines de la guía. La AUA  
482 clasifica la solidez del conjunto de evidencia como Grado A (RCTs bien realizados y  
483 altamente generalizables o estudios observacionales excepcionalmente sólidos  
484 con hallazgos consistentes), Grado B (RCTs con algunas debilidades del  
485 procedimiento o generalización o estudios observacionales moderadamente  
486 fuertes con hallazgos consistentes), o Grado C (RCTs con deficiencias graves del  
487 procedimiento o generalización o tamaños de muestra extremadamente  
488 pequeños o estudios observacionales que son inconsistentes , tienen tamaños de  
489 muestra pequeños o tienen otros problemas que potencialmente confunden la  
490 interpretación de los datos). Por definición, la evidencia de grado A tiene un alto  
491 nivel de certeza, la evidencia de grado B tiene un nivel moderado de certeza y la  
492 evidencia de grado C tiene un nivel bajo de certeza .<sup>3</sup>

493

#### 494 *Nomenclatura AUA: Vincular el tipo de declaración a la solidez de la evidencia*

495 El sistema de nomenclatura de la AUA vincula explícitamente el tipo de  
496 declaración con la solidez del conjunto de evidencia, el nivel de certeza, la  
497 magnitud del beneficio o el riesgo/cargas, y el juicio del Panel sobre el equilibrio  
498 entre beneficios y riesgos/cargas (Cuadro 1). **Recomendaciones fuertes** son  
499 declaraciones directivas de que una acción debe (los beneficios superan los  
500 riesgos/cargas) o no debe llevarse a cabo (los riesgos/cargas superan a los  
501 beneficios) porque el beneficio neto o el daño neto es sustancial.

502 **Recomendaciones moderadas** son declaraciones directivas de que una acción  
503 debe (los beneficios superan los riesgos/cargas) o no debe llevarse a cabo (los

504 riesgos/cargas superan a los beneficios) porque el beneficio neto o el daño neto  
505 es moderado. **Recomendaciones condicionales** son declaraciones no directivas  
506 utilizadas cuando las pruebas indican que no hay ningún beneficio o daño neto  
507 aparente o cuando el equilibrio entre beneficios y riesgos/carga no está claro. Los  
508 tres tipos de declaraciones pueden estar respaldados por cualquier grado de  
509 solidez del conjunto de evidencia. Conjunto de evidencia solidez Grado A en  
510 apoyo de una recomendación fuerte o moderada indica que la declaración se  
511 puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias y  
512 que la investigación futura es *poco probable que cambie la confianza*. Conjunto de  
513 evidencia solidez Grado B en apoyo de una recomendación fuerte o moderada  
514 indica que la declaración se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la  
515 mayoría de las circunstancias, pero que una mejor evidencia *podría cambiar la*  
516 *confianza*. Conjunto de evidencia solidez Grado C en apoyo de una  
517 recomendación fuerte o moderada indica que la declaración se puede aplicar a la  
518 mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias, pero que una mejor  
519 evidencia *es probable que cambie la confianza*. Cuerpo de evidencia solidez Grado  
520 C se utiliza sólo rara vez en apoyo de una recomendación fuerte. Las  
521 recomendaciones condicionales también pueden estar respaldadas por cualquier  
522 solidez de evidencia. Cuando la solidez del cuerpo de evidencia es de Grado A, la  
523 declaración indica que los beneficios y los riesgos / cargas parecen equilibrados, la  
524 mejor acción depende de las circunstancias del paciente, y la investigación futura  
525 *es poco probable que cambie la confianza*. Cuando se utiliza el grado B de solidez  
526 del conjunto de evidencia, los beneficios y los riesgos / cargas parecen  
527 equilibrados, la mejor acción también depende de las circunstancias individuales  
528 del paciente, y una mejor evidencia *podría cambiar la confianza*. Cuando se utiliza

529 el grado C de solidez de la evidencia, hay incertidumbre con respecto al equilibrio  
 530 entre los beneficios y los riesgos / cargas, las estrategias alternativas pueden ser  
 531 igualmente razonables, y una mejor evidencia es *probable que cambie la*  
 532 *confianza*.

533

534 Cuando existían brechas en la evidencia, los principios clínicos o las opiniones de  
 535 expertos se proporcionan por consenso del Panel. Un **principio clínico** es una  
 536 declaración sobre un componente de la atención clínica ampliamente acordado  
 537 por los urólogos u otros clínicos para los que puede o no haber evidencia en la  
 538 literatura médica. **Opinión de expertos** se refiere a una declaración basada en la  
 539 formación clínica, la experiencia, el conocimiento y el juicio de los miembros para  
 540 la que no hay evidencia.

541

<b>CUADRO 1: Nomenclatura AUA Conectando el Tipo de Declaración al Nivel de certeza, magnitud del beneficio o riesgo/carga, y solidez del conjunto de evidencia</b>			
	<b>Solidez de evidencia A (Alta certeza)</b>	<b>Solidez de evidencia B (Certeza moderada)</b>	<b>Solidez de evidencia C (Certeza baja)</b>
<b>Recomendación fuerte</b>  (Beneficio o daño neto sustancial)	Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa) Beneficio neto (o daño neto) sustancial Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias y es	Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa) Beneficio neto (o daño neto) sustancial Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias,	Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa) Beneficio neto (o daño neto) parece sustancial Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias, pero

	poco probable que la investigación futura cambie la confianza	pero una mejor evidencia podría cambiar la confianza	una mejor evidencia es probable que cambie la confianza (rara vez se utiliza para apoyar una recomendación fuerte)
<b>Recomendación moderada</b>  (Beneficio o daño neto moderado)	Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa) Beneficio neto (o daño neto) es moderado Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias y es poco probable que la investigación futura cambie la confianza	Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa) Beneficio neto (o daño neto) es moderado Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias, pero una mejor evidencia podría cambiar la confianza	Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa) Beneficio neto (o daño neto) parece ser moderado Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias, pero una mejor evidencia es probable que cambie la confianza
<b>Recomendación condicional</b>  (Ningún beneficio o daño neto aparente)	Beneficios = Riesgos/Cargas La mejor acción depende de las circunstancias individuales del paciente Es poco probable que la investigación futura cambie la confianza	Beneficios = Riesgos/Cargas La mejor acción parece depender de las circunstancias individuales del paciente Una mejor evidencia podría cambiar la confianza	El balance entre beneficios y riesgos/cargas no está claro Las estrategias alternativas pueden ser igualmente razonables Una mejor evidencia es probable que cambie la confianza
<b>Principio Clínico</b>	Es una declaración sobre un componente de la atención clínica ampliamente acordado por los urólogos u otros clínicos para los que puede o no haber evidencia en la literatura médica.		

<b>Opinión de expertos</b>	Una declaración, lograda por consenso del Panel, que se basa en la capacitación clínica, la experiencia, el conocimiento y el juicio de los miembros para la cual no hay evidencia
----------------------------	--

542

543

## 544 Antecedentes

545

## 546 Epidemiología

547

548 En 2019, se estima que 9,500 hombres serán diagnosticados con cáncer de  
549 testículo en los Estados Unidos, y 400 morirán a causa de la enfermedad. <sup>4</sup> El  
550 cáncer de testículo es la neoplasia maligna sólida más común entre los hombres  
551 de 20 a 40 años. La tasa de incidencia es más alta entre los caucásicos, es más  
552 baja entre los afroamericanos y está incrementando más rápidamente en las  
553 poblaciones hispanas. <sup>5</sup> <sup>6</sup> La incidencia ajustada por edad casi se ha duplicado en  
554 las últimas 4 décadas por razones desconocidas, de 3,7 por cada 100.000 en 1975  
555 a 6,4 por 100.000 en 2014. <sup>5</sup> Se ha observado una migración del estadio de GCT,  
556 probablemente debido a una mayor conciencia y a un diagnóstico más temprano.  
557 Entre 1973 y 2014, el porcentaje de tumores diagnosticados en un estadio  
558 localizado aumentó de 55% a 68% en los Estados Unidos. Actualmente, menos del  
559 15% de los hombres presentan enfermedad en estadio III (en los pulmones, las  
560 vísceras o los ganglios linfáticos no regionales).

561

562 Los factores de riesgo para desarrollar cáncer del testículo incluyen la neoplasia in  
563 situ de células germinales (GCNIS), el historial de criptorquidia, los antecedentes  
564 familiares, y una historia personal de cáncer de testículo. La infertilidad se asocia



565 a la presencia de GCT, aunque esta asociación se piensa que surge de la  
566 disfunción testicular inherente.<sup>7, 8, 9</sup> GCNIS es la lesión precursora de la  
567 mayoría de los GCTs. Entre los hombres con GCT invasivo, se encuentra GCNIS en  
568 el parénquima testicular adyacente en un 80-90%. Entre los hombres con GCNIS,  
569 el riesgo de desarrollar GCT invasivo es aproximadamente del 50% en 5 años.<sup>10</sup>  
570 Los hombres con criptorquidia tienen un riesgo cuatro a seis veces mayor de  
571 desarrollar cáncer de testículo en el testículo afectado, pero el riesgo relativo se  
572 reduce a dos o tres veces si la orquidopexia se realiza antes de la pubertad.<sup>11, 12</sup>  
573 Los estudios que evalúan el riesgo de cáncer en pacientes con criptorquidia en el  
574 testículo contralateral son contradictorios, aunque un metaanálisis de estudios de  
575 criptorquidia mostró que el testículo contralateral descendido también tiene un  
576 riesgo ligeramente mayor de desarrollar cáncer (riesgo relativo [RR] 1,74;  
577 intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,01 a 2,98).<sup>13</sup> Los hombres con un familiar  
578 de primer grado con GCT tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de  
579 testículo y a una edad más temprana.<sup>14</sup> Los hombres con antecedentes  
580 personales de cáncer de testículo tienen un riesgo 12 veces mayor de desarrollar  
581 GCT en el testículo contralateral, pero la incidencia acumulada de 15 años es solo  
582 del 2%.<sup>15</sup>

583

## 584 Etiología

585

586 El GCNIS surge de células germinales primordiales transformadas que se  
587 desarrollan *intrauterinamente* o en la primera infancia y que permanecen latentes  
588 hasta la pubertad, cuando son estimuladas por niveles elevados de hormona  
589 luteinizante (LH) sérica y / o testosterona.<sup>16</sup> La relación entre el GCNIS y el

590 cáncer de testículo no se conoce bien. El aumento en la incidencia de cáncer de  
591 testículo junto con otros trastornos reproductivos masculinos (p. Ej., Infertilidad,  
592 hipospadias y criptorquidia ) sugiere que los GCT pueden surgir de la 'disgenesia  
593 testicular', que resulta de una combinación de factores ambientales y / o de estilo  
594 de vida (posiblemente de la exposición *intrauterina*) en combinación con  
595 susceptibilidad genética. El papel de los factores genéticos está respaldado por la  
596 aparición de cáncer de testículo en algunas familias, la diferencia extrema en la  
597 tasa de cáncer de testículo en estadounidenses blancos y negros y el hallazgo de  
598 loci de susceptibilidad en los cromosomas 5, 6 y 12. <sup>14</sup> Además, los polimorfismos  
599 de ciertos genes, incluido el gen que codifica el ligando c-KIT, se han asociado con  
600 un mayor riesgo de cáncer de testículo. <sup>17</sup> Los gonocitos dependen del ligando KIT  
601 para sobrevivir; el gen de esta proteína se encuentra en el brazo largo del  
602 cromosoma 12, donde un mayor número de copias es un hallazgo universal en los  
603 GCT adultos. <sup>18</sup> Por tanto, una conexión entre mutaciones o polimorfismos en el  
604 ligando c-KIT y GCT tiene plausibilidad biológica. Las alteraciones heredadas de los  
605 genes de susceptibilidad implicados en la reparación del ADN pueden contribuir al  
606 desarrollo de GCT en adultos. Un análisis multicéntrico de casos y controles de  
607 variantes patógenas de la línea germinal en individuos con GCT en relación con  
608 controles libres de cáncer encontró 22 variantes patógenas de DRG de la línea  
609 germinal, un tercio de las cuales estaban en CHEK2. El alelo variante CHEK2 se  
610 encontró en el 9,8% de los casos y se asoció con un riesgo cuatro veces mayor de  
611 GCT. <sup>19</sup>

612

613 [Clasificación histológica](#)

614

615 La clasificación histológica de los GCT postpuberales se describe en la Tabla 2. <sup>16</sup>  
 616 Los GCT se clasifican en términos generales como derivados de GCNIS (células  
 617 germinales) y no derivados de GCNIS (células no germinales). La gran mayoría de  
 618 los GCT postpuberales se derivan de GCNIS. Los GCT se dividen en seminoma y  
 619 NSGCT ( no seminomatosos) , con una distribución relativa del 52% al 56% y del  
 620 44% al 48%, respectivamente. <sup>20</sup> NSGCT incluye los subtipos de carcinoma  
 621 embrionario, tumor del saco vitelino, teratoma y coriocarcinoma, ya sea solos  
 622 como formas puras o en combinación como GCT mixtos con o sin seminoma. La  
 623 mayoría de los NSGCTs se componen de dos o más subtipos de GCT (tumores  
 624 mixtos). Los GCTs que contienen tanto subtipos de NSGCT como seminomas se  
 625 clasifican como NSGCT incluso si el componente NSGCT representa una pequeña  
 626 proporción del tumor.

627

628 **Tabla 2. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2016 de los**  
 629 **tumores de células germinales del testículo** <sup>16</sup>

Los tumores de células germinales derivados de neoplasia de células germinales in situ
Neoplasia no invasiva de células germinales Neoplasia de células germinales in situ Formas específicas de neoplasia intratubular de células germinales
Tumores seminomatosos de un solo tipo histológico (seminoma puro) Seminoma. Seminoma con células sincitiotrofoblasto
Tumores de células germinales no seminomatosos de un solo tipo histológico Carcinoma Embrionario

<p>Tumor del saco vitelino, tipo postpuberal</p> <p>Neoplasias Trofoblásticas</p> <p>    Coriocarcinoma</p> <p>    Tumores trofoblásticos no carcinomatosos</p> <p>        Tumor Trofoblástico del sitio placentario</p> <p>        Tumor trofoblástico epitelióide</p> <p>        Tumor trofoblástico quístico</p> <p>Teratoma, tipo postpuberal</p> <p>Teratoma con neoplasia maligna de tipo somático</p>
<p>Tumores de células germinales no seminomatosos de más de un tipo histológico</p> <p>    Tumores mixtos de células germinales</p>
<p>Tumores de células germinales de tipo desconocido</p> <p>    Regresión de tumores de células germinales</p>

630

631 La clasificación de GCT en seminoma y NSGCT tiene implicaciones histológicas,  
632 biológicas y prácticas. En comparación con el NSGCT, los seminomas puros  
633 tienden a desarrollarse a una edad más avanzada, tienen un estadio más bajo en  
634 el momento del diagnóstico y crecen a un ritmo más lento. <sup>21</sup> El riesgo de  
635 enfermedad sistémica oculta para la enfermedad en estadio I es menor para el  
636 seminoma que para el NSGCT. Por último, los seminomas puros son aún más  
637 sensibles a la quimioterapia en comparación con los NSGCTs y sensibles a la  
638 radioterapia. Todas estas diferencias tienen importantes implicaciones en el  
639 tratamiento. Entre los NSGCT, el carcinoma embrionario es el tipo de célula más  
640 indiferenciado y tiene capacidad totipotencial para diferenciarse en otros tipos de

641 células NSGCT (saco vitelino, coriocarcinoma y teratoma) dentro del tumor  
642 primario y en los sitios de metástasis.

643

644 Entre los pacientes con NSGCT, la posibilidad de que el teratoma surja dentro del  
645 tumor primario o en los sitios de metástasis tiene importantes implicaciones en el  
646 manejo. Aunque histológicamente lucen benignos, los teratomas contienen  
647 muchas anomalías genéticas que se encuentran con frecuencia en elementos de  
648 GCT malignos.<sup>22,23</sup> El teratoma suele crecer lentamente o puede ser indolente.  
649 Sin embargo, su inestabilidad genética subyacente puede conducir a un  
650 crecimiento e invasión incontrolables de las estructuras circundantes (síndrome  
651 del teratoma creciente<sup>24</sup> o la transformación en neoplasias malignas de tipo  
652 somático como el sarcoma o el adenocarcinoma.<sup>25</sup> A diferencia de otros  
653 subtipos de GCT, el teratoma es universalmente resistente a la quimioterapia y  
654 sólo se puede curar mediante resección quirúrgica. Esto tiene implicaciones  
655 importantes en la selección del tratamiento para todos los estadios del NSGCT.

656

### 657 **Marcadores tumorales séricos**

658

659 El cáncer de testículo es una de las pocas neoplasias malignas con marcadores  
660 tumorales séricos confiables (alfa-fetoproteína [AFP], gonadotropina coriónica  
661 humana [hCG] y lactato deshidrogenasa [LDH]) que son esenciales para el  
662 diagnóstico, pronóstico, estadificación clínica, manejo, respuesta a terapia y  
663 vigilancia postratamiento. La AFP es producida por el carcinoma embrionario y del  
664 saco vitelino y está elevada en el 10-40% de los NSGCT en estadio bajo (estadios  
665 clínicos I, IIA, IIB).<sup>26</sup> El coriocarcinoma y el seminoma no producen AFP. Se

666 considera que los pacientes con seminoma puro en el tumor primario con una  
667 AFP sérica elevada tienen NSGCT. La vida media de la AFP es de cinco a siete días.  
668 Otras fuentes malignas de AFP incluyen cánceres de estómago, páncreas, vías  
669 biliares, hígado y pulmón. Las fuentes no malignas de AFP incluyen enfermedad  
670 hepática (infecciosa, inducida por fármacos, inducida por alcohol, autoinmune),  
671 ataxia telangiectasia, tirosinemia hereditaria y anticuerpos heterófilos.<sup>27,28</sup> La  
672 persistencia hereditaria de AFP (HPAFP) es una alteración congénita en el sitio de  
673 unión del factor nuclear hepático del gen AFP conduce a un aumento de la  
674 transcripción de AFP y es una causa rara de AFP elevada.<sup>29</sup> A pesar de que la  
675 mayoría de los laboratorios consideran que un nivel de AFP > 8 ng / mL es  
676 anormalmente elevado, una proporción de la población puede tener niveles de  
677 hasta 15 o 25 ng / mL en ausencia de patología.<sup>7</sup> Se desaconsejan las  
678 decisiones de tratamiento basadas únicamente en niveles de AFP “elevados” que  
679 son estables y <25 ng / mL.

680  
681 Los niveles de hCG están elevados en 10 a 30% de los NSGCT en estadio bajo y en  
682 10 a 15% de los seminomas.<sup>26</sup> La hCG es secretada por el coriocarcinoma, el  
683 carcinoma embrionario y las células sincitiotrofoblásticas que se encuentran en el  
684 10-15% de los seminomas. La vida media de la hCG es de 24 a 36 horas. Los  
685 niveles de hCG pueden estar elevados en cánceres de hígado, vías biliares,  
686 páncreas, estómago, pulmón, mama, riñón y vejiga. La subunidad alfa de hCG es  
687 común a varios tumores hipofisarios, por lo que los inmunoensayos para hCG se  
688 dirigen a la subunidad beta. De manera similar, los anticuerpos heterófilos, el  
689 hipogonadismo y posiblemente algunos medicamentos pueden producir  
690 elevaciones falsas positivas de hCG.<sup>30-34</sup>

691

692 Los niveles de LDH son los menos relevantes y clínicamente aplicables de los  
693 marcadores tumorales séricos y están elevados en aproximadamente el 20% de  
694 los GCT en estadio bajo. <sup>26</sup> La LDH se expresa en el músculo liso, cardíaco y  
695 esquelético y puede elevarse a partir de afecciones cancerosas (p. Ej., Riñón,  
696 linfoma, GI, mama) o no cancerosas (p. Ej., Insuficiencia cardíaca, anemia, VIH).  
697 De las cinco isoenzimas de LDH, LDH-1 es la isoenzima elevada con mayor  
698 frecuencia en GCT. La magnitud de la elevación de LDH se correlaciona con la  
699 mayor parte de la enfermedad. Como marcador inespecífico, su principal uso de  
700 GCT se encuentra en la valoración pronóstica en el momento del diagnóstico. Se  
701 deben desalentar las decisiones de tratamiento basadas únicamente en la  
702 elevación de LDH en el contexto de AFP y hCG normales.

703

#### 704 **Pronóstico y estadificación**

705

706 El pronóstico y las decisiones de manejo inicial están dictados por el estadio  
707 clínico, que se basa en el estadio patológico del tumor primario, niveles de  
708 marcadores tumorales séricos **post orquiectomía** y la estadificación según lo  
709 determinado por el examen físico y las imágenes diagnósticas. En 1997, el  
710 American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Union Internationale Contre le  
711 Cancer (UICC) desarrollaron un consenso internacional para la estadificación de  
712 los GCT (tabla 3). <sup>35</sup> Los sistemas de estadificación AJCC y UICC para GCT son  
713 únicos porque, por primera vez, se utilizó una categoría (S) de marcador tumoral  
714 sérico basada en niveles de AFP, hCG y LDH **post orquiectomía** para  
715 complementar las etapas pronósticas (Tabla 4). El estadio clínico I se define como

716 una enfermedad clínicamente confinada al testículo, el estadio clínico II indica  
 717 metástasis en los ganglios linfáticos regionales (retroperitoneales) y el estadio  
 718 clínico III representa metástasis no regionales en los ganglios linfáticos, pulmón y  
 719 / o visceral;; así mismo los marcadores tumoral séricos post orquiectomía pueden  
 720 aumentar el estadio de los pacientes del estadio clínico II al III.

721

722 **CUADRO 3: Estadios del cáncer de testículo.** <sup>35</sup>

723

Estadio AJCC	Agrupación de estadios	Descripción de estadios*
<b>0</b>	<b>pTis</b> <b>N0</b> <b>M0</b> <b>S0</b>	El cáncer está sólo en los túbulos seminíferos (pequeños tubos dentro de cada testículo). No ha crecido hacia otras partes del testículo (pTis). No se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos (N0) ni a partes distantes del cuerpo (M0). Todos los niveles de marcadores tumorales están dentro de los límites normales (S0).
<b>I</b>	<b>pT1-pT4</b> <b>N0</b> <b>M0</b> <b>SX</b>	El tumor ha crecido más allá de los túbulos seminíferos y podría haber crecido fuera del testículo y hacia estructuras cercanas (pT1-pT4). El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos (N0) ni a partes distantes del cuerpo (M0). Los resultados de las pruebas de marcadores tumorales no están disponibles o las pruebas no se han realizado (SX).
<b>IA</b>	<b>pT1</b> <b>N0</b> <b>M0</b> <b>S0</b>	El tumor ha crecido más allá de los túbulos seminíferos, pero todavía está dentro del testículo y no ha crecido hacia los vasos sanguíneos o los ganglios linfáticos cercanos (pT1). El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos (N0) ni a partes distantes del cuerpo (M0). Todos los niveles de marcadores tumorales están dentro de los límites normales (S0).
<b>IB</b>	<b>pT2-pT4</b> <b>N0</b> <b>M0</b> <b>S0</b>	El tumor ha crecido fuera del testículo y hacia estructuras cercanas (pT2-pT4). El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos (N0) ni a partes distantes del cuerpo (M0). Todos los niveles de marcadores tumorales están dentro de los límites normales (S0).



<b>IS</b>	<b>Cualquier pT (o TX) N0 M0 S1-S3</b>	El tumor puede o no haber crecido fuera del testículo (cualquier pT), o la extensión del tumor no se puede evaluar por alguna razón (TX). El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos (N0) ni a partes distantes del cuerpo (M0). Al menos un nivel de marcador tumoral es más alto de lo normal (S1-S3).
<b>II</b>	<b>Cualquier pT (o TX) N1-N3 M0 SX</b>	El tumor puede o no haber crecido fuera del testículo (cualquier pT), o la extensión del tumor no se puede evaluar por alguna razón (TX). El cáncer se ha propagado a 1 o más ganglios linfáticos cercanos (N1-N3), pero no se ha propagado a partes distantes del cuerpo (M0). Los resultados de las pruebas de marcadores tumorales no están disponibles o las pruebas no se han realizado (SX).
<b>IIA</b>	<b>Cualquier pT (o TX) N1 M0 S0 o S1</b>	El tumor puede o no haber crecido fuera del testículo (cualquier pT), o la extensión del tumor no se puede evaluar por alguna razón (TX). El cáncer se ha diseminado a al menos 1 ganglio linfático cercano (pero no más de 5, si se controla mediante cirugía) y ninguno de los ganglios linfáticos mide más de 2 centímetros (cm) de ancho (N1). El cáncer no se ha propagado a partes distantes del cuerpo (M0). Todos los niveles de marcadores tumorales están dentro de los límites normales (S0), o al menos 1 nivel de marcador tumoral es ligeramente superior a lo normal (S1).
<b>IIB</b>	<b>Cualquier pT (o TX) N2 M0 S0 o S1</b>	El tumor puede o no haber crecido fuera del testículo (cualquier pT), o la extensión del tumor no se puede evaluar por alguna razón (TX). El cáncer se ha diseminado a al menos 1 ganglio linfático cercano que mide más de 2 cm pero no más de 5 cm, O ha crecido fuera de un ganglio linfático, O más de 5 ganglios contienen cáncer (detectado durante la cirugía) (N2). El cáncer no se ha propagado a partes distantes del cuerpo (M0). Todos los niveles de marcadores tumorales están dentro de los límites normales (S0), o al menos 1 nivel de marcador tumoral es ligeramente superior a lo normal (S1).
<b>IIC</b>	<b>Cualquier pT (o TX) N3 M0 S0 o S1</b>	El tumor puede o no haber crecido fuera del testículo (cualquier pT), o la extensión del tumor no se puede evaluar por alguna razón (TX). El cáncer se ha diseminado a al menos 1 ganglio linfático cercano que mide más de 5 cm de ancho (N3). El cáncer no se ha propagado a partes distantes del cuerpo (M0). Todos los niveles de marcadores tumorales están dentro de los límites normales (S0), o al menos 1 nivel de marcador tumoral es ligeramente superior a lo normal (S1).
<b>III</b>	<b>Cualquier pT (o TX)</b>	El tumor puede o no haber crecido fuera del testículo (cualquier pT), o la extensión del tumor no se puede evaluar por alguna razón (TX). El

	<b>Cualquier N M1 SX</b>	cáncer podría haberse diseminado o no a los ganglios linfáticos cercanos (cualquier N). Se ha propagado a partes distantes del cuerpo (M1). Los resultados de las pruebas de marcadores tumorales no están disponibles o las pruebas no se han realizado (SX).
<b>IIIA</b>	<b>Cualquier pT (o TX) Cualquier N M1a S0 o S1</b>	El tumor puede o no haber crecido fuera del testículo (cualquier pT), o la extensión del tumor no se puede evaluar por alguna razón (TX). El cáncer podría haberse diseminado o no a los ganglios linfáticos cercanos (cualquier N). Se diseminó a ganglios linfáticos distantes o a los pulmones (M1a). Todos los niveles de marcadores tumorales están dentro de los límites normales (S0), o al menos 1 nivel de marcador tumoral es ligeramente superior a lo normal (S1).
<b>IIIB</b>	<b>Cualquier pT (o TX) N1-N3 M0 S2</b>	El tumor puede o no haber crecido fuera del testículo (cualquier pT), o la extensión del tumor no se puede evaluar por alguna razón (TX). El cáncer se ha propagado a 1 o más ganglios linfáticos cercanos (N1-N3), pero no se ha propagado a partes distantes del cuerpo (M0). Al menos 1 nivel de marcador tumoral es mucho más alto de lo normal (S2).
	O	
	<b>Cualquier pT (o TX) Cualquier N M1a S2</b>	El tumor puede o no haber crecido fuera del testículo (cualquier pT), o la extensión del tumor no se puede evaluar por alguna razón (TX). El cáncer podría haberse diseminado o no a los ganglios linfáticos cercanos (cualquier N). Se diseminó a ganglios linfáticos distantes o a los pulmones (M1a). Al menos 1 nivel de marcador tumoral es mucho más alto de lo normal (S2).
<b>IIIC</b>	<b>Cualquier pT (o TX) N1-N3 M0 S3</b>	El tumor puede o no haber crecido fuera del testículo (cualquier pT), o la extensión del tumor no se puede evaluar por alguna razón (TX). El cáncer se ha propagado a 1 o más ganglios linfáticos cercanos (N1-N3), pero no se ha propagado a partes distantes del cuerpo (M0). Al menos 1 nivel de marcador tumoral es muy alto (S3).
	O	
	<b>Cualquier pT (o TX) Cualquier N M1a S3</b>	El tumor puede o no haber crecido fuera del testículo (cualquier pT), o la extensión del tumor no se puede evaluar por alguna razón (TX). El cáncer podría haberse diseminado o no a los ganglios linfáticos cercanos (cualquier N). Se diseminó a ganglios linfáticos distantes o a los pulmones (M1a). Al menos 1 nivel de marcador tumoral es muy alto

	(S3).
	O
<b>Cualquier pT (o TX)</b> <b>Cualquier N</b> <b>M1b</b> <b>Cualquier S</b>	El tumor puede o no haber crecido fuera del testículo (cualquier pT), o la extensión del tumor no se puede evaluar por alguna razón (TX). El cáncer podría haberse diseminado o no a los ganglios linfáticos cercanos (cualquier N). Se ha diseminado a partes distantes del cuerpo distintas de los ganglios linfáticos o los pulmones (M1b). Los niveles de marcadores tumorales pueden o no ser más altos de lo normal (cualquier S).

724

725 \*La siguiente categoría adicional no se incluye en la tabla anterior:

726 **NX:** No se pueden evaluar los ganglios linfáticos cercanos debido a la falta de información.

727

728 **Tabla 4. Niveles de designación del marcador tumoral S** <sup>35</sup>

SX	Los niveles de marcadores tumorales no están disponibles o no se han realizado las pruebas.
S0	Todos los niveles de marcadores tumorales son normales.
S1	Al menos 1 nivel de marcador tumoral está por encima de lo normal. LDH es menos de 1,5 veces el límite superior del rango normal, beta-hCG es menos de 5,000 mlu / mL y / o AFP es menos de 1,000 ng / mL
S2	Al menos 1 nivel de marcador tumoral está significativamente por encima de lo normal. Esto significa que la LDH es de 1.5 a 10 veces el límite superior del rango normal, la beta-hCG es de 5,000 a 50,000 mlu / mL y / o la AFP es de 1,000 a 10,000 ng / mL

S3	Al menos 1 o más niveles de marcadores tumorales están muy elevados. Esto significa que la LDH es más de 10 veces el límite superior del rango normal, la beta-hCG es más de 50,000 mIU / mL y / o la AFP es más de 10,000 ng / mL
----	--

729

730 Para los pacientes con GCT en estadio bajo (estadio clínico I, IIA o IIB), la  
731 supervivencia a largo plazo es del 95% o mejor. Dado que los pacientes con GCT  
732 suelen ser sanos y jóvenes con una esperanza de vida estimada larga, es  
733 especialmente importante reducir la carga de la terapia y la toxicidad relacionada  
734 con el tratamiento.

735

## 736 **Declaraciones de las Guías**

### 737 **Manejo inicial**

#### 738 **Diagnóstico y consulta inicial**

739

- 740 **1.** Una masa sólida en el testículo identificada por examen físico o por  
741 imágenes debe tratarse como una neoplasia maligna hasta que se  
742 demuestre lo contrario. (Principio Clínico)

743

744 El cáncer de testículo es la neoplasia maligna sólida más común entre los hombres  
745 de 20 a 40 años.<sup>36</sup> La presentación típica es una masa indolora que se agranda. El  
746 dolor testicular agudo es menos común y está causado por una rápida expansión  
747 de los testículos debido a una hemorragia intratumoral o un infarto causado por  
748 un rápido crecimiento del tumor. Una masa testicular sólida se puede distinguir

749 de otras entidades patológicas mediante examen físico y ecografía. El retraso en  
750 el diagnóstico es un fenómeno común, y tanto los pacientes como los médicos  
751 contribuyen a este retraso, <sup>37,38</sup> y, a menudo, conduce a una intensificación  
752 innecesaria de la terapia y un compromiso potencial en la tasa de curación.

753

754 **2.** En un hombre con una masa sólida en el testículo sospechoso de neoplasia,  
755 se deben extraer y medir los marcadores tumorales séricos (AFP, hCG y  
756 LDH) antes de cualquier tratamiento, incluida la orquiectomía.

757 (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

758

759 La AFP, hCG y LDH séricas son esenciales para la caracterización y estratificación  
760 del riesgo y deben obtenerse en cualquier paciente con sospecha de cáncer de  
761 testículo. Como los seminomas no producen AFP, una AFP significativamente  
762 elevada y en aumento en un paciente con seminoma histológicamente puro en la  
763 orquiectomía debe tratarse como NSGCT. <sup>39</sup> Los valores de AFP, hCG y LDH antes  
764 de la orquiectomía también son importantes para interpretar los cambios  
765 posteriores a la orquiectomía para la estadificación y para determinar la  
766 necesidad de una terapia subsiguiente. Para los pacientes con marcadores  
767 tumorales séricos persistentemente elevados después de la orquiectomía, es  
768 esencial saber si estos niveles están disminuyendo en sus respectivas vidas  
769 medias o no, o si están aumentando, ya que esto afecta las decisiones de  
770 tratamiento posteriores.

771

772 **3.** Antes del tratamiento definitivo, los pacientes deben recibir  
773 asesoramiento sobre los riesgos de hipogonadismo e infertilidad

774 (recomendación moderada; nivel de evidencia: grado C) y se les debe  
775 ofrecer un banco de esperma, cuando sea apropiado. En pacientes con  
776 alteraciones en el testículo contralateral o con problemas de fertilidad  
777 conocida, esto debe considerarse antes de la orquiectomía. (Principio  
778 Clínico)

779  
780 La alteración en la espermatogénesis está asociado con GCT y se cree que ambos  
781 surgen de una disfunción testicular inherente.<sup>7-9</sup> Al momento del diagnóstico,  
782 hasta el 50% de los hombres tienen deterioro de los parámetros del semen y el  
783 10% son azoospermicos.<sup>9</sup> Los tratamientos para GCT pueden tener un impacto  
784 adverso en la fertilidad a través de los efectos de la quimioterapia y la  
785 radioterapia en el epitelio germinal, y la disección de los ganglios linfáticos  
786 retroperitoneales (RPLND) en la función eyaculatoria. Después de la  
787 quimioterapia con múltiples agentes a base de cisplatino, prácticamente todos los  
788 pacientes se volverán azoospermicos con recuperación de la función  
789 espermatogénica en 50% y 80% de los pacientes en 2 y 5 años, respectivamente.  
790<sup>40, 41</sup> La recuperación de la espermatogénesis después de la radioterapia  
791 depende en gran medida de la dosis; el retorno a las concentraciones de  
792 espermatozoides previas a la irradiación puede llevar de 9 a 18 meses después de  
793 la radiación con 1 Gy o menos, 30 meses para 2 a 3 Gy y 5 años o más para dosis  
794 de 4 Gy o más. Las dosis de irradiación superiores a 6 Gy pueden provocar  
795 azoospermia permanente.<sup>42</sup> Sin embargo, las dosis al testículo restante se  
796 pueden mantener por debajo de este umbral utilizando técnicas modernas que  
797 incluyen un escudo gonadal (media, 0,026 Gy).<sup>43</sup> La RPLND puede provocar una  
798 disfunción eyaculatoria permanente en el 80% o más de los pacientes, aunque las

799 técnicas para preservar los nervios, cuando están indicadas, pueden reducir esta  
800 tasa al 10% o menos.<sup>44-46</sup> Dado el impacto potencial de los tratamientos sobre la  
801 fertilidad, a los hombres que están indecisos o que están planeando una futura  
802 paternidad se les debe ofrecer la criopreservación de espermatozoides. En pacientes con  
803 un testículo contralateral ausente o anormal o en aquellos con subfertilidad  
804 conocida, se puede ofrecer un banco de espermatozoides antes de la orquiectomía.

805

806 Los pacientes con GCT tienen riesgo de hipogonadismo con LH elevada, FSH  
807 elevada o testosterona baja.<sup>47-50</sup> La prevalencia de hipogonadismo aumenta en  
808 comparación con los controles de la misma edad después de la quimioterapia  
809 basada en cisplatino (razón de probabilidades ajustada, 4.8-7.9 dependiendo de la  
810 dosis acumulada), radioterapia (razón de probabilidades ajustada, 3.5), y  
811 orquiectomía sola (razón de probabilidades ajustada, 2,0). Para los pacientes que  
812 reciben quimioterapia, las tasas de hipogonadismo están directamente asociadas  
813 con el número de ciclos.<sup>48</sup> Durante el seguimiento a largo plazo, hasta un 10-  
814 15% de los pacientes tendrán niveles bajos de testosterona sérica o requerirán  
815 terapia de reemplazo de testosterona.<sup>47</sup> En consecuencia, los hombres deben ser  
816 informados de los riesgos del hipogonadismo relacionado con el tratamiento  
817 antes de la terapia definitiva.

818

819 **4.** Debe obtenerse un ultrasonido testicular Doppler en pacientes con una  
820 masa escrotal unilateral o bilateral que se sospeche sea neoplasia.

821 (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado B)

822

823 El ultrasonido está ampliamente disponible, es económico, no invasivo y tiene  
824 excelentes características de desempeño para el diagnóstico de cáncer testicular.  
825 <sup>51</sup> , <sup>52</sup> Los seminomas tienen una apariencia hipoecoica y homogénea típica,  
826 mientras que los NSGCT suelen ser más heterogéneos con márgenes irregulares,  
827 áreas quísticas y focos ecogénicos (p. Ej., Calcificación, hemorragia, fibrosis). <sup>53</sup>  
828 Por tanto, cualquier masa hipoecoica con flujo vascular en la ecografía Doppler es  
829 altamente sugestiva de malignidad; sin embargo, la ausencia de flujo no excluye  
830 el GCT. Ocasionalmente, los hombres con un GCT testicular avanzado tendrán un  
831 examen físico normal y la ecografía escrotal detectará una cicatriz no palpable o  
832 una calcificación indicativa de un tumor primario "quemado". <sup>54</sup>

833

834 **5.** La microlitiasis testicular en ausencia de masa sólida y factores de riesgo  
835 para desarrollar un tumor de células germinales no confiere un mayor  
836 riesgo de neoplasia maligna y no requiere evaluación adicional.  
837 (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

838

839 La microlitiasis testicular se define como múltiples calcificaciones , pequeñas, de  
840 tamaño similar, ecogénicos sin sombra con > 5 focos por testículo. <sup>55</sup> Un  
841 metaanálisis de 12 estudios de cohorte y 2 estudios de casos y control que  
842 incluyeron 35.578 hombres demostró un mayor riesgo de cáncer testicular en  
843 hombres con microlitiasis testicular en comparación con la población general (RR:  
844 12,7; CI del 95%: 8,18 a 19,71, P <0,001). <sup>56</sup> Sin embargo, en un estudio  
845 prospectivo de 1.500 voluntarios del Ejército de EE. UU., Considerado el estudio  
846 de detección más informativo de microlitiasis testicular, el 5,6% de los hombres  
847 tenía microlitiasis testicular <sup>57</sup> . Con un seguimiento de 5 años, solo 1 de 63 (1,6%)



848 hombres con microlitiasis desarrolló un cáncer testicular. Los metadatos  
849 adicionales de hombres con microlitiasis testicular indican que el riesgo de GCT  
850 testicular sólo aumenta en hombres con un factor de riesgo adicional (es decir,  
851 criptorquidia, antecedentes familiares, antecedentes personales de GCT o  
852 diagnóstico de GCNIS).<sup>58</sup> Por lo tanto, los hombres con microlitiasis detectada  
853 incidentalmente no deben someterse a más evaluaciones o exámenes de  
854 detección. Los hombres con factores de riesgo y microlitiasis testicular deben  
855 recibir asesoramiento sobre el posible aumento del riesgo de GCT, realizarse un  
856 autoexamen periódico y recibir seguimiento por un profesional médico.

857

858 **6.** Los pacientes con marcadores tumorales séricos normales (hCG y AFP) y  
859 hallazgos indeterminados en el examen físico o la ecografía testicular para  
860 neoplasia testicular deben hacerse nuevamente imágenes diagnósticas en  
861 seis a ocho semanas. (Principio Clínico)

862

863 Los hombres con lesiones intratesticulares pequeñas no palpables (<10 mm) en  
864 ausencia de marcadores tumorales séricos elevados o evidencia de GCT  
865 metastásico pueden representar un dilema diagnóstico. Hasta el 50-80% de las  
866 masas no palpables de menos de 2 cm no son cáncer; pueden ser tumores  
867 benignos, quistes testiculares, pequeños infartos o nódulos de células de Leydig.  
868 <sup>59</sup> La probabilidad de una masa benigna está inversamente relacionada con el  
869 tamaño de la lesión. Las opciones de manejo incluyen observación con examen  
870 físico y ecografía seriadas, orquiectomía inguinal y TSS a través de una incisión  
871 inguinal con biopsia por congelación intraoperatoria. Se debe emplear la  
872 preferencia del paciente y la toma de decisiones compartida para elegir una

873 estrategia de manejo. Los antibióticos son inapropiados a menos que se  
874 presenten signos y síntomas de orquiepididimitis (es decir, inflamación, dolor a la  
875 palpación, fiebre, hiperemia difusa en la ecografía, análisis de orina o cultivo  
876 indicativos de infección, antecedentes de infección de transmisión sexual o  
877 infección compleja del tracto urinario).

878

879 **7.** La resonancia magnética no debe usarse en la evaluación inicial y el  
880 diagnóstico de una lesión testicular sospechosa de neoplasia.

881 (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

882

883 Una revisión sistemática identificó nueve estudios que evaluaban la resonancia  
884 magnética en el diagnóstico de 220 masas sospechosas de ser GCT testicular. <sup>60-69</sup>

885 Los resultados fueron inconsistentes y no demostraron un beneficio claro de la  
886 resonancia magnética para el diagnóstico de patología intratesticular en

887 comparación con la ecografía escrotal más estándar, ampliamente disponible,  
888 rentable y de fácil interpretación. <sup>53,70</sup> Los datos adicionales pero limitados

889 indican que los patrones de mejora cuantitativa pueden distinguir los tumores  
890 benignos (es decir, los tumores de células de Leydig) de los GCT. <sup>60,62</sup> Por lo

891 tanto, la resonancia magnética puede considerarse un complemento de la

892 ecografía escrotal en pacientes con lesiones sospechosas de etiología benigna,

893 pero no debe retrasar la orquiectomía en pacientes con sospecha de malignidad.

894 La resonancia magnética a menudo depende de la interpretación de expertos en

895 radiología, y se recomienda la remisión a un centro de resonancia magnética

896 experimentado cuando sea posible. <sup>65</sup>

897

## 898 Orquiectomía

899

900 **8.** Los pacientes con una lesión testicular sospechosa de neoplasia y un  
901 testículo contralateral normal deben someterse a una orquiectomía  
902 inguinal radical; No se recomienda la cirugía para preservar los testículos.  
903 Se desaconseja la orquiectomía transescrotal. (Recomendación fuerte;  
904 Nivel de evidencia: Grado B)

905

906 La orquiectomía radical establece un diagnóstico y un estadio T primario,  
907 mientras que es curativa para la mayoría de los hombres con GCT testicular en  
908 estadio clínico I. <sup>69</sup> La ligadura del cordón espermático en el anillo inguinal  
909 interno es esencial para un control oncológico apropiado y facilita la resección  
910 completa del cordón espermático si se requiere una futura RPLND. <sup>71</sup> Por tanto,  
911 en presencia de hallazgos clínicos que sugieran una neoplasia testicular y un  
912 testículo contralateral normal, la orquiectomía radical sigue siendo el tratamiento  
913 de elección.

914

915 **9.** La prótesis testicular debe discutirse antes de la orquiectomía. (Opinión de  
916 expertos)

917

918 Los pacientes pueden optar por tener una prótesis testicular en el momento de la  
919 orquiectomía. La prótesis testicular se asocia con un riesgo muy bajo de  
920 morbilidad (principalmente infección), malposición, ruptura de la misma o  
921 necesidad de explante. Las tasas generales de satisfacción son altas (> 80%). <sup>72-75</sup>  
922 Las encuestas indican que a casi el 50% de los pacientes no se les ofrece la

923 implantación de prótesis testiculares.<sup>74,76</sup> Las decisiones de someterse a una  
924 prótesis testicular deben discutirse antes de la orquiectomía. Los pacientes  
925 pueden optar por una implantación tardía de la prótesis si no se ofreció antes de  
926 la orquiectomía.

927

928

929 **10.** Los pacientes que se han sometido a una orquiectomía escrotal por  
930 neoplasia maligna deben recibir asesoramiento sobre el aumento del riesgo  
931 de recurrencia local y, en raras ocasiones, se puede considerar la terapia  
932 complementaria (escisión de la cicatriz escrotal o radioterapia) para el  
933 control local. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

934

935 No se recomiendan la orquiectomía transescrotal y la biopsia transescrotal si se  
936 sospecha de malignidad. Para los pacientes que experimentan violación escrotal  
937 durante la cirugía, la biopsia de una masa testicular a través del escroto o  
938 exploración escrotal que conduce a un diagnóstico incidental de cáncer testicular,  
939 las tasas de recurrencia local son significativamente más altas que para los  
940 pacientes sometidos a orquiectomía inguinal radical. En una revisión sistemática,  
941 el 2,5% de los pacientes con violación escrotal tuvo una recidiva local en  
942 comparación con ninguno de los pacientes sometidos a orquiectomía inguinal  
943 radical ( $P < 0,001$ ) con una mediana de seguimiento de 24 a 126 meses.<sup>69</sup> Entre  
944 los pacientes sometidos a escisión de la cicatriz escrotal, el 9% tenía GCT residual  
945 viable. En particular, no hubo diferencias en las tasas de enfermedad metastásica  
946 o mortalidad por todas las causas basadas en la violación escrotal.<sup>69</sup>

947

949

950 **11a.** La TSS por abordaje inguinal puede ofrecerse como una alternativa a la  
951 orquiectomía inguinal radical en pacientes muy selectos que deseen  
952 preservar la función gonadal con masas de <2 cm y (1) hallazgos ecográficos  
953 y al exámen físico equívocos y marcadores tumorales negativos (hCG y  
954 AFP), (2) así mismo, en pacientes monorquios o con (3) tumores  
955 sincrónicos bilaterales. (Recomendación condicional; Nivel de evidencia:  
956 Grado C)

957

958 **11b.** Los pacientes que consideren la TSS deben ser aconsejados con respecto a  
959 (1) un mayor riesgo de recurrencia local, (2) la necesidad de monitoreo con  
960 examen físico y ultrasonido, (3) el papel de la radioterapia adyuvante en el  
961 testículo para reducir la recidiva local, (4) el impacto de la radioterapia en la  
962 producción de espermatozoides y testosterona, y (5) el riesgo de atrofia  
963 testicular y la necesidad de terapia de reemplazo de testosterona, y / o  
964 infertilidad. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

965

966 **11c.** Cuando se realiza TSS, además de la masa sospechosa, las biopsias  
967 múltiples del parénquima normal del testículo ipsilateral se deben obtener  
968 para la evaluación por un patólogo genitourinario experimentado.

969 (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

970

971 La TSS (u orquiectomía parcial) se puede considerar en hombres con una alta  
972 probabilidad de albergar un tumor testicular benigno o en hombres con un

973 testículo anatómica o funcionalmente solitario que desean preservar la función  
974 hormonal y de fertilidad. Aproximadamente el 50-80% de las masas no palpables  
975 <2 cm son lesiones benignas como quistes testiculares, infartos pequeños,  
976 nódulos de células de Leydig o tumores pequeños del estroma de los cordones  
977 sexuales (tumores de células de Leydig o Sertoli).<sup>77-80</sup> Los hombres con masas  
978 testiculares pequeñas no palpables que cumplen con estos criterios pueden ser  
979 llevados a TSS con biopsia por congelación. Se recomienda la utilización de un  
980 patólogo con experiencia en la evaluación histológica de GCT.<sup>81</sup> Se debe discutir  
981 la opción de biopsia por congelación intraoperatoria del tumor primario, y se  
982 debe hacer una determinación con los pacientes de manera preoperatoria en  
983 cuanto a los objetivos a largo plazo del testículo remanente si se diagnostica o  
984 sospecha un GCT en el análisis patológico. Específicamente, la decisión sobre si el  
985 testículo debe extirparse en su totalidad si se realiza el diagnóstico de un cáncer  
986 testicular o no se puede determinar en una biopsia por congelación debe  
987 determinarse antes de la cirugía.

988

989 La cirugía preservadora de testículo es una opción para la preservación de la  
990 función hormonal y la fertilidad en pacientes con testículos congénitos,  
991 adquiridos o funcionalmente únicos o neoplasias malignas sincrónicas bilaterales.  
992 En un metaanálisis de 201 pacientes sometidos a TSS, las tasas de recurrencia  
993 local fueron del 11%, con incidencias más altas observadas en seminomas en  
994 comparación con NSGCT (16.7% versus 8.1%, respectivamente).<sup>69, 82-89</sup> Entre los  
995 que no recibieron radiación en el testículo ipsilateral o quimioterapia sistémica  
996 como terapia adyuvante, se identificaron recidivas locales en el 20%. Debido a  
997 estas altas tasas de recurrencia local, es imprescindible una monitorización

998 estrecha con exploración física y ecografía de los testículos. Las complicaciones  
999 después de TSS incluyen atrofia testicular en 2.8% y 7% requirió terapia de  
1000 reemplazo de andrógenos posterior para hipogonadismo. <sup>69, 82-90</sup> Es importante  
1001 destacar que la sobrevida específica del cáncer después de TSS varía del 98 al  
1002 100%. Existen pocos datos sobre la tasa a largo plazo de preservación de la  
1003 fertilidad en esta población.

1004

1005 La presencia de GCNIS informa la probabilidad y el momento de la recurrencia y  
1006 puede ayudar a los pacientes y al médico cuando considerara la necesidad y el  
1007 momento de la radioterapia adyuvante. GCNIS está presente en el 90% de los GCT  
1008 testiculares. <sup>83, 91</sup> Cincuenta y setenta por ciento de los hombres con GCNIS  
1009 desarrollarán un GCT testicular a los 5 y 7 años respectivamente. <sup>92-95</sup> Por lo  
1010 tanto, se debe evaluar un muestreo adicional del parénquima testicular  
1011 circundante para detectar la presencia de GCNIS en el momento del TSS. La  
1012 presencia de GCNIS debe impulsar una discusión con el paciente sobre la  
1013 vigilancia cercana o la terapia adyuvante. Si bien la ausencia de GCNIS es  
1014 tranquilizadora, es muy probable que GCNIS esté presente fuera del tejido  
1015 muestreado, y se debe realizar un seguimiento del paciente con autoexámenes  
1016 testiculares seriados, ecografía y marcadores tumorales, según corresponda.

1017

## 1018 GCNIS Consejo asistido y Tratamiento

1019

1020 **12.** Los clínicos deben informar a los pacientes con un historial de GCT o de  
1021 GCNIS sobre los riesgos de un segundo tumor primario que, aunque es raro,

1022 se aumenta perceptiblemente en el testículo contralateral.

1023 (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado B)

1024

1025 Entre todos los pacientes con cáncer de testículo, existe un riesgo de por vida del  
1026 2% de cáncer de testículo contralateral, más comúnmente metacrónico (70%)  
1027 pero también sincrónico (30%).<sup>15, 96</sup> Para un cáncer contralateral metacrónico, el  
1028 tiempo medio hasta el diagnóstico es de cinco a seis años.<sup>15, 97</sup> El riesgo de un  
1029 tumor primario contralateral aumenta en el contexto de atrofia testicular,  
1030 criptorquidia o una edad más joven en la presentación inicial.<sup>98, 99</sup> Se identificó  
1031 una diferencia numérica en el riesgo de malignidad metacrónica entre los grupos  
1032 no tamizados y los que utilizaron el tamizaje testicular contralateral de rutina,  
1033 pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (incidencia acumulada  
1034 de 1,9% frente a 3,1 %,  $p = 0,097$ ).<sup>100</sup> En estos pacientes, se recomienda el  
1035 autoexamen testicular de rutina para la vigilancia y la detección temprana de un  
1036 tumor primario contralateral.

1037

1038 **13a.** En pacientes con GCNIS en biopsia del testículo o neoplasia confirmada  
1039 después de TSS, los clínicos deben informar a los pacientes sobre los  
1040 riesgos y ventajas de la vigilancia, de la radiación, y de la orquiectomía.

1041 (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

1042

1043 **13b.** Los clínicos deben recomendar la vigilancia en pacientes con GCNIS o  
1044 neoplasia confirmada tras TSS dando prioridad a la preservación de la  
1045 fertilidad y de la producción testicular del andrógeno. (Recomendación  
1046 moderada; Nivel de evidencia: Grado C)



1047

1048 **13c.** Los clínicos deben recomendar la radioterapia testicular (18-20 Gy) o la  
1049 orquiectomía en pacientes con GCNIS o neoplasia confirmada tras TSS  
1050 priorizando la reducción del riesgo de cáncer teniendo en cuenta que la  
1051 radiación reduce el riesgo de hipogonadismo en comparación con la  
1052 orquiectomía. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

1053

1054 En pacientes con GCNIS en biopsia, el riesgo de desarrollar cáncer testicular es del  
1055 50% durante los siguientes 5 años.<sup>95</sup> Después de TSS (orquiectomía parcial) por  
1056 cáncer, 50-80% tienen GCNIS concomitante en el testículo ipsilateral.<sup>86, 91</sup> Las  
1057 opciones de manejo incluyen vigilancia / manejo expectante, radiación ipsilateral  
1058 u orquiectomía. No se recomienda la quimioterapia. Los clínicos deben  
1059 involucrarse en la toma de decisiones compartida discutiendo los riesgos y  
1060 beneficios con atención específica a la eficacia oncológica, al impacto en  
1061 fertilidad, y a la función hormonal asociada a cada opción. El banco de esperma y  
1062 el tratamiento del hipogonadismo se deben discutir con el paciente e  
1063 implementarse según sea necesario.

1064

1065 El manejo expectante con la radiación diferida u orquiectomía se puede  
1066 considerar en el paciente que desea la paternidad a futuro sin la necesidad de  
1067 técnicas reproductivas asistidas. El monitoreo cercano en estos pacientes y el  
1068 cumplimiento con seguimiento son esenciales.

1069

1070 La radioterapia (radiación de 18-20 Gy; 2 Gy durante 9-10 sesiones diarias) tiene  
1071 una tasa baja de GCNIS en biopsias de seguimiento (0 - 2,5%). El fundamento para

1072 la radioterapia es bajar la probabilidad de desarrollar el cáncer mientras que  
1073 intenta preservar la función de la célula de Leydig y la producción de la  
1074 testosterona. En el estudio más grande de 122 hombres con GCNIS en el ámbito  
1075 de un cáncer testicular contralateral tratado con 18-20 GY, 3 participantes (2,5%)  
1076 tenían GCNIS en biopsia de seguimiento, y el 70% no requirieron tratamiento para  
1077 el hipogonadismo. <sup>101</sup> Se han investigado tasas más bajas de radiación (14-16 GY)  
1078 con tasas igualmente bajas de GCNIS en la biopsia de seguimiento (0-7%) y tasas  
1079 potencialmente más bajas de hipogonadismo. <sup>102</sup> La radioterapia a cualquier  
1080 dosis elimina la espermatogénesis en ese testículo.

1081

1082 La orquiectomía elimina el riesgo de desarrollar cáncer testicular, pero puede ser  
1083 innecesaria para aquellos en los que es poco probable que desarrollen cáncer y  
1084 conduce a niveles de testosterona y tasas de fertilidad más bajas.

1085

1086 La quimioterapia basada en cisplatino se desaconseja ya que el 18-100% (la media  
1087 de todos los informes: el 30%) tendrá GCNIS en la biopsia de seguimiento. Entre  
1088 81 hombres con GCNIS tratados con 2 o 3 ciclos de quimioterapia basada en  
1089 cisplatino, 27 (33%) tenía GCNIS en la biopsia de seguimiento. <sup>101</sup>

1090

1091 En los pacientes que priorizan la preservación de la fertilidad y la producción  
1092 testicular del andrógeno después de un diagnóstico de GCNIS o de la neoplasia  
1093 confirmada tras TSS, la vigilancia se debe recomendar debido a que la  
1094 radioterapia, la cirugía, y la quimioterapia pueden dar lugar a infertilidad y a  
1095 hipogonadismo. Dos estudios compararon directamente las tasas de  
1096 hipogonadismo entre los pacientes que recibieron radiación 20 Gy en el testículo

1097 con aquellos que recibieron dosis más bajas; uno encontró que las dosis de  
1098 radiación < 20 GY resultaron en frecuencias más bajas de hipogonadismo, y el  
1099 otro no encontró diferencias. <sup>102</sup> , <sup>103</sup> En un estudio que comparaba la producción  
1100 de testosterona en hombres que recibían 16 Gy versus 20 GY, los hombres  
1101 tratados con terapia 16 Gy tenían niveles estables de testosterona (-1,1% por  
1102 año, p=0,4) después de la terapia, mientras que los hombres tratados con 20 Gy  
1103 tuvieron una disminución anual de 2,4%, la más pronunciada en los primeros 5  
1104 años y posteriormente estabilizándose (p = 0,008). <sup>103</sup> La terapia de andrógenos  
1105 fue iniciada en 11 de 14 (el 79%) pacientes tratados con radiación 20 Gy en  
1106 comparación con 18 de 37 (el 49%) pacientes tratados con 16 GY (p=0,03). Sin  
1107 embargo, el riesgo reducido de hipogonadismo asociado con una dosis de  
1108 radiación más baja no está firmemente establecido. Otro estudio que comparaba  
1109 14 a 20 GY mostró una disminución estable de la testosterona (3,6% por año) sin  
1110 la dependencia a la dosis estadísticamente significativa (20 GY contra 14 GY;  
1111 p=0,33). <sup>102</sup> Un total de 10 de 18 (56%) pacientes en el grupo de 20 GY, 2 de 3  
1112 (67%) en el grupo de 18 Gy, 3 de 9 (33%) en el grupo de 16 Gy, y 5 de 13 (39%) en  
1113 el grupo de 14 GY recibió terapia de reemplazo con andrógenos. La quimioterapia  
1114 con base en cisplatino da lugar a índices de hipogonadismo del 13-20%. <sup>99</sup> , <sup>101</sup> En  
1115 un estudio comparativo, el hipogonadismo después de la quimioterapia (dos o  
1116 tres ciclos de quimioterapia basada en cisplatino, o carboplatino) fue  
1117 significativamente menor que en los pacientes que recibieron radiación de 18-20  
1118 Gy (16% versus 31%, respectivamente; p = 0,028). <sup>104</sup>

1119

1120 La radiación reduce las tasas de un segundo GCT o persistencia de GCNIS,  
1121 disminución de la fertilidad y se asocia con tasas más altas de hipogonadismo en

1122 comparación con la vigilancia. Un médico debe tratar el testículo afectado con  
1123 hasta 18-20 Gy de radioterapia. La administración de la radiación de 18-20 Gy  
1124 demostró el índice más bajo de GCNIS en biopsias seguimiento (0-2,5%).<sup>99, 102, 105,</sup>  
1125 <sup>106</sup> La eficacia de dosis <18 Gy está mal definida, pero los índices de  
1126 hipogonadismo podrían ser más bajos.

1127

1128 La orquiectomía radical elimina el riesgo de GCNIS o neoplasia y se considera el  
1129 tratamiento más definitivo, pero este procedimiento se asocia con tasas más altas  
1130 de infertilidad e hipogonadismo.

1131

1132 La quimioterapia no se recomienda para GCNIS debido a la falta de eficacia. Los  
1133 pacientes que recibieron esquemas basados en cisplatino tuvieron tasas más altas  
1134 de GCNIS en biopsias de seguimiento en comparación con la radiación, con una  
1135 tasa mediana del 30% (rango 18.2-100%) durante un período de seguimiento  
1136 general mediano de 48 meses.<sup>99, 101, 105, 107</sup> Los esquemas basados en  
1137 carboplatino tuvieron una tasa aún mayor de enfermedad persistente (66-75% de  
1138 biopsias repetidas), en comparación con los esquemas basados en cisplatino.<sup>101, 107</sup>  
1139

1140

## 1141 **Estadía**

1142

## 1143 **Marcadores tumorales séricos**

1144

1145 **14.** El Nadir de los marcadores tumorales séricos (AFP, hCG y LDH) deben  
1146 repetirse a intervalos de tiempo T1/2 apropiados después de la

1147 orquiectomía para el estadiaje y la estratificación del riesgo.

1148 (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado B)

1149

1150 Los marcadores tumorales séricos (hCG, AFP, y LDH) son una parte integral del estadiaje para  
1151 todos los pacientes con GCT. <sup>35</sup> Para aquellos con GCT avanzado, los marcadores tumorales  
1152 séricos se utilizan para la estratificación del riesgo y la selección del tratamiento adecuado. <sup>108</sup>

1153 Los GCTs son los únicos tumores para los que el AJCC agrega un estadio "S" al formato común T  
1154 (estadio tumoral primario), N (estadio ganglionar regional) y M (estadio de metástasis) ( Tabla 3  
1155 ). <sup>35</sup> Es importante destacar que tanto el sistema de estadificación de AJCC como el modelo

1156 pronóstico del International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) se basan en  
1157 marcadores tumorales post-orquiectomía en lugar de pre-orquiectomía, lo que subraya que el  
1158 estadio y el riesgo se correlacionan con los niveles de marcadores producidos por los sitios  
1159 metastásicos de la enfermedad. Por consiguiente, un aumento de AFP o hCG después de una  
1160 orquiectomía representa un GCT sistémico. El uso de marcadores pre-orquiectomía para la  
1161 estadificación y la estratificación del riesgo puede conducir a un tratamiento excesivo o  
1162 insuficiente con las tasas resultantes de exceso de toxicidad o recurrencia, respectivamente.

1163

1164 **15.** Para los pacientes con AFP elevada o hCG post-orquiectomía, los clínicos  
1165 deben monitorear los marcadores tumorales séricos para establecer los  
1166 niveles del nadir antes del tratamiento sólo si los niveles nadir del marcador  
1167 influyen en el tratamiento. (Principio Clínico)

1168

1169 Los marcadores tumorales séricos postorquiectomía elevados generalmente indican  
1170 enfermedad sistémica y la necesidad del tratamiento posterior. Sin embargo, en ausencia de  
1171 enfermedad metastática obvia que requiera quimioterapia, los marcadores tumorales séricos  
1172 se deben medir en serie después de una orquiectomía para comprobar la subida o la elevación  
1173 persistente antes de considerar la terapia subsecuente. En pacientes con marcadores tumorales

1174 séricos en declive después de la orquiectomía, la estadificación y las decisiones de tratamiento  
1175 se toman después de que haya transcurrido el tiempo adecuado para permitir que los  
1176 marcadores se normalicen de acuerdo con su vida media (hCG: 24-36 horas; AFP: 5-7 días).

1177

1178 **16.** Para los pacientes con GCT metastásico (Estadio IIC o III) que requieren  
1179 quimioterapia, los clínicos deben basar el esquema de quimioterapia y el  
1180 número de ciclos en la estratificación del riesgo de IGCCCG. La  
1181 estratificación del riesgo de IGCCCG se basa en los niveles nadir del  
1182 marcador tumoral sérico (hCG, AFP y LDH) obtenidos antes del inicio de la  
1183 quimioterapia, los estudios de estadiaje por imágenes diagnósticas y la  
1184 histología tumoral después de la orquiectomía radical (Recomendación  
1185 fuerte; Nivel de evidencia: Grado A). Cualquier hombre en etapa post-  
1186 puberal, independientemente de la edad, debe ser tratado de acuerdo con  
1187 las pautas de tratamiento para adultos. (Recomendación moderada; Nivel  
1188 de evidencia: Grado B)

1189

1190 Cuando la quimioterapia está indicada para el GCT testicular avanzado recién diagnosticado, la  
1191 selección del esquema apropiado (bleomicina, etopósido, cisplatino [BEP]; etopósido, cisplatino  
1192 [EP]; fosfato de etopósido, ifosfamida, cisplatino) y el número de ciclos (3 versus 4) se basa en  
1193 el modelo pronóstico IGCCCG.<sup>108</sup> Una combinación de histología (seminoma versus no  
1194 seminoma), la presencia o ausencia de metástasis visceral no pulmonar y niveles de marcadores  
1195 tumorales séricos (después de la orquiectomía) se utilizan para clasificar a los pacientes con  
1196 GCT testicular en grupos de riesgo bueno, intermedio y pobre con tasas de supervivencia general y  
1197 sin progresión significativamente diferentes.<sup>108</sup> Esta clasificación se encuentra en el Cuadro 5.  
1198 En general, los pacientes con riesgo favorable son tratados con tres ciclos de BEP o cuatro ciclos  
1199 de EP, y aquellos con enfermedad de riesgo intermedio o bajo son tratados con cuatro ciclos de  
1200 BEP o fosfato de etopósido, ifosfamida, cisplatino.<sup>109-111</sup> Se puede encontrar información

1201 adicional relevante para el GCT avanzado en las guías de la NCCN. <sup>112</sup> Cualquier hombre en  
 1202 estado post-puberal (18 años) debe ser tratado de acuerdo con las pautas de tratamiento para  
 1203 adultos (en lugar de pediátricas) en términos de programación y dosificación de quimioterapia.  
 1204 Los datos recientes sugieren desenlaces inferiores cuando tratan a estos pacientes según las  
 1205 pautas pediátricas para la enfermedad metastática. <sup>113</sup> , <sup>114</sup>

1206  
 1207

1208 **Tabla 5. Definición de la clasificación de consenso de células germinales.** <sup>108</sup>

<b>Buen pronóstico</b>	
<b>No seminoma</b>	<b>Seminoma</b>
Testículo/retroperitoneal primario <b>y</b> Sin metástasis viscerales no pulmonares <b>y</b> Buenos marcadores - todos los <i>AFP &lt; 1000 ng/mL y</i> <i>hCG &lt; 5.000 UI/L (1.000 ng/mL) y</i> <i>LDH &lt; límite superior de 1,5 x del normal</i>  <b>56% de no seminomas</b> <b>5 años PFS 89%</b> <b>Sobrevida a 5 años 92%</b>	Cualquier sitio primario <b>y</b> Sin metástasis viscerales no pulmonares <b>y</b> AFP normal, cualquier hCG, cualquier LDH  <b>90% de seminomas</b> <b>5 años PFS 82%</b> <b>Sobrevida a 5 años 86%</b>
<b>Pronóstico intermedio</b>	
<b>No seminoma</b>	<b>Seminoma</b>
Testículo/retroperitoneal primario <b>y</b>	Cualquier sitio primario <b>y</b> <b>Metástasis viscerales no pulmonares</b>

<p>Sin metástasis viscerales no pulmonares</p> <p><b>y</b></p> <p><b>Marcadores intermedios: cualquiera de los siguientes:</b></p> <p><i>AFP ≥ 1.000 y ≤ 10.000 ng/mL o</i></p> <p><i>hCG ≥ 5.000 UI/L y ≤ 50.000 UI/L o</i></p> <p><i>LDH ≥ 1,5 x N y ≤ 10 x N</i></p> <p><b>28% de no seminomas</b></p> <p><b>PFS a 5 años 75%</b></p> <p><b>Sobrevida a 5 años 80%</b></p>	<p><b>y</b></p> <p>AFP normal, cualquier hCG, cualquier LDH</p> <p><b>10% de seminomas</b></p> <p><b>PFS a 5 años 67%</b></p> <p><b>Sobrevida a 5 años 72%</b></p>
<b>Mal pronóstico</b>	
<b>No seminoma</b>	<b>Seminoma</b>
<p><b>Mediastinal primario</b></p> <p><b>o</b></p> <p><b>Metástasis viscerales no pulmonares</b></p> <p><b>o</b></p> <p><b>Marcadores negativos - cualquiera de los siguientes:</b></p> <p><i>AFP &gt; 10,000 ng / mL o</i></p> <p><i>hCG &gt; 50,000 UI / L (10,000 ng / mL) o</i></p> <p><i>LDH &gt; 10 x límite superior del normal</i></p> <p><b>16% de no seminomas</b></p> <p><b>PFS a 5 años 41%</b></p> <p><b>Sobrevida a 5 años 48%</b></p>	<p><b>Ningún paciente clasificado como de mal pronóstico</b></p>



1210

1211 **17.** Para los pacientes en quienes los niveles del marcador tumoral sérico (AFP  
1212 y hCG) se encuentren elevados al límite superior (dentro del límite superior  
1213 3x del normal) post-orquiectomía, se debe confirmar una tendencia al alza  
1214 antes de tomar decisiones sobre el manejo pues pueden presentarse falsos  
1215 positivos

1216 **18..** (Principio Clínico)

1217

1218 Es importante reconocer que las elevaciones en los niveles séricos de AFP y hCG no siempre se  
1219 deben a GCT. No considerar las posibles etiologías del falso positivo de la elevación del  
1220 marcador puede conducir al tratamiento en ausencia de enfermedad y someter al paciente a  
1221 toxicidades agudas y a largo plazo innecesarias. Cuando está presente una elevación de bajo  
1222 nivel de cualquiera de los marcadores, particularmente en ausencia de enfermedad metastásica  
1223 en las imágenes diagnósticas, los clínicos deben considerar una de estas etiologías alternativas.  
1224 Con AFP o hCG elevadas debido a GCT metastásico, por lo general se observa un aumento  
1225 constante del marcador, mientras que en las etiologías de falso positivo, el nivel del marcador a  
1226 menudo es estable o fluctúa.

1227

1228 **Imágenes diagnósticas**

1229

1230 **19.** En pacientes con GCT recién diagnosticado, los clínicos deben obtener un  
1231 TAC abdominopelvico con contraste IV o Resonancia Magnética si el TAC  
1232 está contraindicado. (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado B)

1233

1234 Los ganglios linfáticos retroperitoneales son el sitio más frecuente de diseminación metastásica  
1235 inicial tanto para el seminoma como para el NSGCT. Con menos frecuencia, la metástasis se  
1236 puede encontrar dentro del cordón espermático retenido o comprometiendo los ganglios

1237 linfáticos pélvicos (estos últimos son poco comunes en ausencia de linfadenopatía  
1238 retroperitoneal). Como tal, la obtención de imágenes diagnósticas del retroperitoneo y la pelvis  
1239 en el momento del diagnóstico es fundamental para la estadificación y la selección del  
1240 tratamiento. La tomografía computarizada (TAC) del abdomen y la pelvis tiene una sensibilidad  
1241 del 67%, una especificidad del 95%, un valor predictivo positivo (PPV) del 87%, un valor  
1242 predictivo negativo (NPV) del 73% y una precisión del 83% con la mayoría de los estudios  
1243 midiendo el tamaño del nodo en imágenes axiales (eje corto). <sup>115-120</sup> La resonancia magnética  
1244 del abdomen y la pelvis ha sido mucho menos estudiada y tiene una sensibilidad del 78-96%.  
1245 <sup>121</sup> No hay pruebas suficientes para respaldar el uso de resonancia magnética del abdomen y la  
1246 pelvis sobre una tomografía computarizada en el momento del diagnóstico. En general, cuanto  
1247 menor sea la definición de tamaño de un nodo positivo, mayor será la sensibilidad y menor la  
1248 especificidad. Las tomografías computarizadas deben realizarse con contraste intravenoso, si es  
1249 posible, para una mejor diferenciación de los tejidos y deben realizarse en una sola fase de  
1250 acuerdo con los principios ALARA de minimizar la radiación ionizante.

1251

1252 **19a.** En pacientes con GCT diagnosticado recientemente, los clínicos deben  
1253 obtener imágenes de tórax. (Principio Clínico)

1254

1255 **19b.** En presencia de marcadores post-orquiectomía elevados y ascendentes  
1256 (hCG y AFP) o evidencia de metástasis en imágenes abdominopelvicas, en la  
1257 radiografía de tórax o al examen físico, se debe obtener un TAC de tórax.  
1258 (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado C)

1259

1260 **19c.** En pacientes con seminoma en estadio clínico I, los clínicos deben solicitar  
1261 preferentemente una radiografía de tórax en lugar de un TAC.  
1262 (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado B)

1263

1264 **19d.** En pacientes con NSGCT, los clínicos pueden solicitar preferentemente un  
1265 TAC del tórax en vez de una radiografía de tórax y deben priorizar el TAC de  
1266 tórax para aquellos pacientes a los que se recomienda recibir terapia  
1267 adyuvante. (Recomendación condicional; Nivel de evidencia: Grado C)

1268

1269 El tórax es el sitio más común de enfermedad metastásica después de los ganglios  
1270 linfáticos retroperitoneales para los hombres con GCT; Las metástasis pulmonares  
1271 representan el sitio más común de metástasis viscerales.<sup>122</sup> Por lo tanto, los  
1272 estudios de imágenes diagnósticas del tórax son esenciales para la estadificación.  
1273 Si bien el TAC de tórax tiene una mayor sensibilidad en comparación con la  
1274 radiografía de tórax (mediana 100% versus 76% en histología combinada de  
1275 seminoma y no seminoma),<sup>123-125</sup> la radiografía de tórax tiene una especificidad  
1276 superior (mediana 98 % versus 93% en histología combinada de seminoma y no  
1277 seminoma).<sup>123,125</sup> Cuando los marcadores tumorales son normales, la tasa de  
1278 metástasis en tórax en el seminoma se acerca a cero, y es muy poco probable  
1279 que la adición de TAC de tórax a la radiografía de tórax altere las decisiones de  
1280 tratamiento .<sup>124,125</sup> Las metástasis son más comunes en los no seminomas que  
1281 en los seminomas. Un análisis retrospectivo de pacientes con seminoma en  
1282 estadio bajo evaluados con tac de torax encontró una alta tasa de falsos positivos  
1283 en aquellos con imágenes de tac abdominopelvicos normales .<sup>124</sup> La sensibilidad  
1284 del TAC es superior a la radiografía de tórax en pacientes no seminomatosos, y la  
1285 subestadificación por radiografía de tórax sigue siendo una preocupación. Por lo  
1286 tanto, para los pacientes con NSGCT en estadio clínico I que se someten a un  
1287 tratamiento adicional con RPLND o quimioterapia, se recomienda la obtención de

1288 imágenes de tórax por TAC para asegurar que no haya evidencia de enfermedad  
1289 metastásica en el tórax antes de continuar con el tratamiento.

1290

1291 **20.** En pacientes con GCT de diagnóstico reciente, los clínicos no deben  
1292 obtener un PET para la estadificación. (Recomendación fuerte; Nivel de  
1293 evidencia: Grado B)

1294

1295 Se demostró que la tomografía por emisión de positrones (PET) tiene una excelente  
1296 especificidad y vpp (100% cada uno) para la estadificación del seminoma con capacidad para  
1297 confirmar la enfermedad en estadio I, pero no produjo alteraciones sustanciales en el  
1298 tratamiento.<sup>126, 127</sup> Los daños potenciales (costo, exposición a la radiación y sobretratamiento  
1299 debido a resultados falsos positivos) sin evidencia de un impacto beneficioso potencial en la  
1300 atención clínica, indican que el PET no debe usarse en estadificación del seminoma. En la  
1301 estadificación no seminoma, la exploración por PET demostró una sensibilidad mediana del  
1302 71%, una especificidad del 98%, un vpp del 89%, un vpn del 80% y una precisión del 80%.<sup>115,</sup>  
1303 <sup>126-128</sup> Si bien algunos estudios mostraron una sensibilidad y un vpn superiores en comparación  
1304 con el TAC<sup>126, 127</sup>, otro estudio no mostró ningún beneficio sobre el uso del TAC por sí solo.<sup>128</sup>  
1305 El único estudio prospectivo y, por lo tanto, de la más alta calidad identificó una sensibilidad, un  
1306 vpn y una precisión mejorados para el PET, pero una especificidad similar y ningún beneficio  
1307 general significativo sobre el TAC.<sup>115</sup> Dado el costo, la exposición a la radiación y la ansiedad  
1308 potencial y el exceso de pruebas que resultan de los hallazgos falsos positivos sin una alteración  
1309 significativa en el manejo, los daños parecen superar los beneficios del PET para la  
1310 estadificación de los no seminomas. Por lo tanto, los médicos no deben utilizar el PET para la  
1311 estadificación inicial de los GCT.

1312

1313 **21.** A los pacientes se les debe asignar una categoría TNM-s para guiar las  
1314 decisiones de manejo. (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado B)

1315

1316 Una vez que se hace un diagnóstico de GCT, se obtienen estudios de imágenes  
1317 diagnósticas de estadificación clínica (incluidas imágenes de tórax, abdomen y  
1318 pelvis) y se determinan los niveles nadir posteriores a la orquiectomía de AFP,  
1319 hCG y LDH; a los pacientes se les debe asignar un estadio de TMN-S según al  
1320 sistema de estadificación UICC / AJCC (ver Tablas 3 y 4) y deben manejarse de  
1321 acuerdo con las pautas descritas para su estadio clínico TNM-S específico. <sup>35</sup> , 108

1322

## 1323 Tratamiento

### 1324 Principios de Tratamiento

1325

1326 **22.** Las decisiones de tratamiento deben basarse en las imágenes diagnósticas  
1327 obtenidas dentro de las 4 semanas anteriores y los marcadores tumorales  
1328 séricos (hCG y AFP) dentro de los 10 días anteriores. (Opinión de expertos)

1329

1330 Debido al rápido tiempo de duplicación de muchos GCT, en particular NSGCT, existe el riesgo de  
1331 progresión de la enfermedad entre los estudios de estadificación y la intervención. <sup>129</sup> Por lo  
1332 tanto, las decisiones de manejo adaptadas al riesgo (es decir, RPLND para la enfermedad en  
1333 estadio IIA) deben tomarse con base en imágenes recientes y niveles de marcadores tumorales  
1334 séricos para evitar un tratamiento insuficiente.

1335

1336 **23.** Las decisiones de tratamiento deben tomarse en un entorno  
1337 multidisciplinario que involucre a clínicos experimentados en urología,  
1338 oncología médica, radiooncología, patología y radiología. (Principio Clínico)

1339

1340 El tratamiento óptimo de los pacientes con cáncer de testículo a menudo se  
1341 mejora después de una discusión multidisciplinaria. Cuando sea posible, esto

1342 incluye una discusión colaborativa que incluya urología, oncología médica y, para  
1343 pacientes con seminoma en estadio I-II, radio-oncología. Se ha demostrado que la  
1344 aplicación de un equipo multidisciplinario de manejo de enfermedades disminuye  
1345 significativamente las tasas de sobret ratamiento, disminuye las recurrencias y  
1346 mejora la sobrevida.<sup>130</sup>

1347

1348 **24.** Se debe considerar la revisión de expertos de muestras patológicas en  
1349 escenarios clínicos donde las decisiones de tratamiento se verán afectadas.

1350 (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

1351

1352 La evaluación de los cánceres testiculares es un desafío debido a la  
1353 heterogeneidad del tumor y los múltiples elementos histológicos que a menudo  
1354 se presentan en el NSGCT. La revisión por patólogos expertos conduce a  
1355 alteraciones del subtipo histológico en 4-6% de los casos con hasta 27% de los  
1356 informes de patología revisados en general.<sup>131,132</sup> Estos cambios patológicos  
1357 pueden afectar el manejo y el pronóstico. Por ejemplo, la determinación de  
1358 invasión linfovascular se alteró en un 20% en la revisión patológica genitourinaria,  
1359 afectando el estadio y el riesgo de recurrencia.<sup>133</sup> Sin embargo, la revisión experta  
1360 de muestras patológicas puede no ser necesaria en todas las situaciones clínicas  
1361 antes de que se tomen decisiones sobre el tratamiento. Por ejemplo, un paciente  
1362 con niveles elevados y crecientes de AFP después de la orquiectomía (con o sin  
1363 evidencia clínica de metástasis) puede tratarse de manera apropiada como NSGCT  
1364 metastásico e iniciar la quimioterapia antes de la revisión patológica experta de la  
1365 muestra de orquiectomía.

1366

1367       **25.** En pacientes con marcadores tumorales séricos normales (hCG y AFP) y  
1368           hallazgos de imágenes diagnósticas equívocos para metástasis, los clínicos  
1369           pueden considerar repetir la imagen en seis a ocho semanas para aclarar la  
1370           extensión de la enfermedad antes de hacer una recomendación de  
1371           tratamiento. (Principio Clínico)

1372

1373    Muchos pacientes con GCT de diagnóstico reciente tienen hallazgos de imágenes  
1374    diagnósticas equívocos, que no son claramente compatibles con la enfermedad  
1375    localizada o metastásica. Muy a menudo, esto se manifiesta como la presencia de  
1376    un agrandamiento limítrofe (0,8 a 1,5 cm) de los ganglios linfáticos en el  
1377    retroperitoneo, a veces lateralizando a la zona esperada. En ausencia de  
1378    marcadores tumorales elevados, estos hallazgos deben abordarse con cautela en  
1379    lugar de iniciar el tratamiento apresuradamente para la enfermedad metastásica.  
1380    La repetición de imágenes diagnósticas en seis a ocho semanas después del TAC  
1381    inicial puede ser útil para establecer la etiología probable. El crecimiento de los  
1382    ganglios linfáticos a menudo se asocia con enfermedad metastásica, mientras que  
1383    los ganglios linfáticos estables o en regresión sugieren etiologías benignas. Esta  
1384    práctica, empleada por el Proyecto sueco noruego de cáncer testicular  
1385    (SWENOTECA), <sup>134</sup> ayuda a evitar el sobretreatmento con la resultante toxicidad  
1386    potencial innecesaria. <sup>112</sup>

1387

1388    Tratamiento de seminomas - Vigilancia / RPLND / Quimioterapia / Radiación

1389

1390       **26.** Los médicos deben recomendar la vigilancia después de la orquiectomía  
1391           para los pacientes con seminoma en estadio I. La radioterapia adyuvante y

1392 la quimioterapia basada en carboplatino son alternativas menos  
1393 preferibles. (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado B)

1394

1395 Para el seminoma en estadio I, los pacientes son candidatos para vigilancia,  
1396 carboplatino adyuvante o radioterapia adyuvante después de la orquiectomía. La  
1397 vigilancia se asocia con el riesgo más bajo de morbilidad relacionada con el  
1398 tratamiento a corto y largo plazo, ya que más del 80% de los pacientes no  
1399 experimentarán recurrencia y se curarán con orquiectomía por sí sola. La  
1400 adyuvancia con carboplatino y la radioterapia reducen el riesgo de recurrencia,  
1401 pero no mejoran la supervivencia específica del cáncer en comparación con la  
1402 vigilancia. <sup>135</sup>

1403 No existe un consenso y validación de los factores de riesgo de recurrencia. No se  
1404 recomienda el uso del tamaño del tumor y el compromiso de la rete testis para  
1405 determinar el tratamiento del seminoma en estadio I. <sup>136</sup> La vigilancia brinda al  
1406 paciente la mejor oportunidad de evitar la toxicidad innecesaria relacionada con  
1407 el tratamiento sin comprometer la supervivencia.

1408

1409 Los desenlaces oncológicos después del diagnóstico del seminoma en estadio I  
1410 son favorables independientemente de la estrategia de tratamiento inicial.  
1411 Aunque las tasas de recurrencia son más altas después de la vigilancia (15-20%)  
1412 en comparación con la radiación adyuvante o la quimioterapia (3-9%), la  
1413 supervivencia cancer específica es similar (> 98%). <sup>135, 137-140</sup> Se ha probado la  
1414 radioterapia adyuvante para el seminoma en estadio I en ensayos aleatorizados  
1415 del Medical Research Council en el Reino Unido <sup>44, 141</sup> que muestra no  
1416 inferioridad de 20 Gy con respecto a la región paraaórtica sólo en comparación



1417 con un campo de “dog leg” más grande o una dosis más alta de 30 Gy. La  
1418 quimioterapia adyuvante se ha comparado con la radiación adyuvante,  
1419 mostrando no inferioridad con una dosis única de carboplatino (AUC = 7). <sup>142</sup> Las  
1420 toxicidades a corto plazo son comunes tanto para la radioterapia como para la  
1421 quimioterapia, pero tienden a ser leves y autolimitadas. <sup>44, 141, 142</sup> La toxicidad  
1422 tardía de la radioterapia y la quimioterapia puede afectar al sistema  
1423 cardiovascular, <sup>143</sup> gastrointestinal, <sup>44</sup> sistemas hematológicos, <sup>144</sup> y pueden causar  
1424 infertilidad <sup>145</sup> y rara vez dan como resultado una neoplasia maligna secundaria.  
1425 <sup>146</sup> Se desconoce el impacto a largo plazo de una dosis única de carboplatino.

1426

1427 **27.** Para los pacientes con seminoma en estadio IIA o IIB con un ganglio  
1428 linfático  $\leq 3$  cm, los clínicos deben recomendar radioterapia o quimioterapia  
1429 basada en cisplatino con múltiples agentes basándose en la toma de  
1430 decisiones compartida. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia:  
1431 Grado B). Para pacientes con seminoma IIB con un ganglio linfático  $> 3$  cm,  
1432 se recomienda la quimioterapia. (Recomendación moderada; Nivel de  
1433 evidencia: Grado B)

1434

1435 Tanto la radioterapia como la quimioterapia con múltiples agentes dan como  
1436 resultado altas tasas de supervivencia cancer específica ( $> 97\%$ ) en el seminoma  
1437 en estadio II. Los análisis comparativos son limitados y retrospectivos, pero no  
1438 muestran diferencias aparentes en la supervivencia. Para los pacientes con seminoma  
1439 en estadio IIA, las tasas de recurrencia después de la radiación <sup>147</sup> o la  
1440 quimioterapia <sup>148</sup> son similares ( $< 10\%$ ), con radioterapia prescrita a un campo  
1441 dog leg con dosis de hasta 30 Gy y quimioterapia administrada como terapia con

1442 múltiples agentes, basada en cisplatino, que incluye 4 ciclos de EP o 3 ciclos de  
1443 BEP. Los estudios del seminoma en estadio IIB sugieren menos recurrencias  
1444 después de la quimioterapia en comparación con la radioterapia.<sup>138</sup> Las  
1445 toxicidades a corto plazo son comunes tanto para la radioterapia como para la  
1446 quimioterapia, pero tienden a ser autolimitadas. La toxicidad a largo plazo de la  
1447 terapia puede afectar los sistemas cardiovascular, gastrointestinal y hematológico  
1448 <sup>144</sup> y puede causar infertilidad <sup>145</sup> y rara vez puede resultar en una neoplasia  
1449 maligna secundaria.<sup>146</sup> En comparación con el carboplatino, la quimioterapia con  
1450 múltiples agentes a base de cisplatino puede tener efectos adicionales a largo  
1451 plazo en los sistemas neurológico, renal y pulmonar.<sup>41, 149-151</sup> Actualmente se  
1452 está estudiando la utilidad de la RPLND para pacientes selectos con seminoma  
1453 metastásico en estadio temprano del retroperitoneo (<3 cm), pero esto no debe  
1454 considerarse en el tratamiento de un paciente con seminoma en estadio II fuera  
1455 de los límites de un ensayo clínico hasta que se disponga de datos maduros para  
1456 informar las decisiones de tratamiento.<sup>152</sup>

1457

1459

1460 **28.** Los médicos deben recomendar quimioterapia con múltiples agentes,  
1461 ajustada para el riesgo, para pacientes con NSGCT con AFP o hCG sérica  
1462 elevada y en aumento post orquiectomía (es decir, estadio Cualquier T N1-  
1463 2S1). (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado B)

1464

1465 Los estudios de hombres con NSGCT en estadio I de los testículos con AFP o hCG sérica  
1466 persistentemente elevados después de la orquiectomía han informado tasas altas de  
1467 recurrencia después de la RPLND primaria. Un análisis de regresión multivariable de 453  
1468 pacientes sometidos a RPLND primaria para NSGCT en estadio I-II en el Memorial Sloan  
1469 Kettering Cancer Center informó que los marcadores elevados en el momento de la RPLND se  
1470 asociaron con un riesgo sustancialmente elevado de recurrencia (HR = 5,6; CI del 95%: 2,4 a  
1471 12,8 , p <0,0001).<sup>153</sup> Saxman et al. informaron hallazgos similares: entre 30 pacientes con  
1472 marcadores elevados sometidos a RPLND primaria, 5 de 6 pacientes (83%) con AFP elevada y 6  
1473 de 24 pacientes (25%) con hCG elevada recayeron después de RPLND.<sup>154</sup> Otro estudio de  
1474 15 pacientes con estadio clínico IS NSGCT informó que los 11 tratados con RPLND  
1475 requirieron quimioterapia posterior, mientras que solo 1 de 4 tratados con  
1476 quimioterapia primaria requirió RPLND posterior.<sup>155</sup> Por tanto, los niveles  
1477 elevados y crecientes de AFP y hCG después de la orquiectomía en pacientes con  
1478 NSGCT en estadio clínico I, IIA y IIB indican la presencia de una enfermedad  
1479 sistémica oculta para la que se recomienda la quimioterapia primaria según el  
1480 riesgo de IGCCCG.

1481

1482 **29.** Los médicos deben recomendar la vigilancia después de la orquiectomía  
1483 para los pacientes con NSGCT en estadio IA. La RPLND o un ciclo de

1484 quimioterapia con bleomicina, etopósido y cisplatino son opciones de  
1485 tratamiento alternativas eficaces y apropiadas para los pacientes que  
1486 rechazan la vigilancia o están en riesgo de incumplimiento.

1487 (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado B)

1488

1489 La tasa de recurrencia para los pacientes con NSGCT en estadio clínico IA es del 10  
1490 al 20% en la mayoría de los estudios; por lo tanto, el 80-90% de los hombres se  
1491 curan solo con orquiectomía.<sup>134, 156</sup> Múltiples estudios han descrito la invasión  
1492 linfovascular y la presencia predominante de carcinoma embrionario como  
1493 factores independientes de riesgo de recurrencia.<sup>157, 158</sup> La predominancia del  
1494 carcinoma embrionario se ha definido de diversas formas, incluyendo mayor  
1495 componente histológico de carcinoma embrionario que cualquier otra histología,  
1496<sup>159, 160</sup> más del 50% de carcinoma embrionario,<sup>153, 156, 161-163</sup> al menos un 80% de  
1497 carcinoma embrionario, no más que un foco microscópico de otro subtipo de  
1498 GCT,<sup>164</sup> y carcinoma embrionario puro..<sup>165, 166</sup> La vigilancia permite a los hombres  
1499 reducir su exposición a los riesgos y efectos secundarios de la RPLND y la  
1500 quimioterapia sin comprometer su supervivencia global o cáncer específica. El  
1501 beneficio de la vigilancia es mayor para los hombres con menor riesgo de  
1502 recurrencia.

1503 Los estudios representativos de vigilancia publicados en este siglo incluyen los  
1504 siguientes:

- 1505 • Una serie de 223 pacientes tratados en Columbia Británica y Oregón que  
1506 informaron una supervivencia específica de enfermedad a 5 años del 100%  
1507 y una tasa de recurrencia entre los pacientes en estadio IA de menos del  
1508 18%.<sup>156</sup>

- 1509 • Una serie de 371 hombres en Toronto que informó una supervivencia  
1510 específica de la enfermedad a 5 años del 99% y una tasa de recurrencia del  
1511 18,7% entre los pacientes de bajo riesgo sin invasión linfovascular ni  
1512 carcinoma embrionario puro. <sup>166</sup>
- 1513 • Un estudio turco de 221 pacientes consecutivos en estadio I seguidos  
1514 durante una mediana de 75 meses informó una supervivencia específica de  
1515 la enfermedad del 97,6% para todos los pacientes y una tasa de recurrencia  
1516 del 17,9% para aquellos con enfermedad en estadio clínico IA. <sup>158</sup>
- 1517 • El grupo SWENOTECA informó que entre 338 pacientes con NSGCT en  
1518 estadio IA sometidos a vigilancia, la tasa de recurrencia fue del 13,5%. No  
1519 hubo muertes por cáncer de testículo. <sup>167</sup>
- 1520 • Un estudio danés de vigilancia para el NSGCGT en estadio I incluyó a 513  
1521 hombres con NSGCT estadio IA informó que la supervivencia específica de  
1522 la enfermedad a 15 años fue del 99,1%. La tasa de recurrencia a 5 años para  
1523 los hombres con enfermedad en estadio IA fue del 24,6%. <sup>168</sup>

1524

1525 Algunos hombres pueden preferir el tratamiento activo con RPLND o un ciclo de  
1526 quimioterapia BEP para reducir el riesgo de recurrencia y la necesidad de un  
1527 tratamiento más extenso en caso de que ocurra una recurrencia durante la  
1528 vigilancia. <sup>169</sup> La toma de decisiones compartida es apropiada para que la  
1529 decisión clínica esté en sintonía con las prioridades, los valores y el historial  
1530 médico del paciente. <sup>170-172</sup>

- 1531 • El grupo SWENOTECA informó que entre 155 hombres con NSGCT en  
1532 estadio IA que se sometieron a tratamiento con un ciclo de quimioterapia

1533 BEP, la tasa de recurrencia fue del 1,3%. No hubo muertes por cáncer de  
1534 testículo o complicaciones del tratamiento. <sup>134</sup>

1535

1536 **30.** Para los pacientes con NSGCT en estadio IB, los clínicos deben recomendar  
1537 vigilancia, RPLND o uno o dos ciclos de quimioterapia con bleomicina,  
1538 etopósido y cisplatino basándose en la toma de decisiones compartida.  
1539 (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado B)

1540

1541 Los hombres con NSGCT de testículo en estadio clínico IB tienen un mayor riesgo  
1542 de recurrencia después de la orquiectomía en comparación con los hombres en  
1543 estadio IA. Por ejemplo, entre los hombres de Columbia Británica y Oregón que se  
1544 sometieron a vigilancia para el NSGCT en estadio clínico I, 60 tumores tuvieron  
1545 invasión linfovascular y 30 (50%) recayeron. <sup>156</sup> En el estudio danés, la tasa de  
1546 recurrencia en la vigilancia fue del 43% con invasión linfovascular presente, <sup>168</sup>  
1547 mientras que la tasa de recurrencia fue del 54% entre los hombres cuyos tumores  
1548 tenían invasión linfovascular en la serie de Toronto. <sup>166</sup> Cuando están presentes  
1549 tanto la invasión linfovascular como el predominio de carcinoma embrionario, el  
1550 riesgo de recurrencia puede ser mayor que con cualquiera de los factores por sí  
1551 solos. <sup>158</sup>, <sup>168</sup> Los hombres con NSGCT de testículo en estadio clínico IB pueden  
1552 sentirse incómodos con un protocolo de vigilancia dado que su riesgo de  
1553 recurrencia es aproximadamente del 45-50%; estos pacientes pueden preferir  
1554 someterse a una RPLND o un ciclo de quimioterapia BEP para reducir su riesgo de  
1555 recurrencia. <sup>169</sup> La toma de decisiones compartida es importante para que el plan  
1556 de tratamiento sea coherente con los valores y prioridades del paciente. <sup>170</sup>  
1557 Además, el historial médico del paciente puede influir en la idoneidad de

1558 determinadas opciones. Los hombres con cirugía inguinal previa, por ejemplo,  
1559 pueden tener un drenaje linfático alterado y, por lo tanto, no son candidatos  
1560 ideales para una RPLND. Los pacientes con función renal comprometida tienen un  
1561 mayor riesgo de complicaciones por la quimioterapia BEP. La toma de decisiones  
1562 debe tener en cuenta todos estos factores.

1563

1564 **31.** Los pacientes con NSGCT en estadio I y cualquier neoplasia maligna  
1565 somática secundaria (también conocida como transformación maligna de  
1566 un teratoma) en el tumor primario en la orquiectomía deben someterse a  
1567 una RPLND. (Opinión de expertos)

1568

1569 El teratoma tiene la capacidad de desdiferenciarse en neoplasias somáticas,  
1570 incluidos sarcomas y carcinomas, que responden menos a la quimioterapia que  
1571 los GCT. Estos tumores son raros y la literatura se limita a series de casos  
1572 relativamente pequeñas. Una serie de 10 pacientes con teratoma metastásico con  
1573 neoplasia maligna de tipo somático del Memorial Sloan Kettering Cancer Center  
1574 informó que siete murieron con terapia sistémica.<sup>173</sup> Una serie europea de 10  
1575 hombres con GCT metastásico transformado informó que 9 murieron.<sup>174</sup> La  
1576 mediana de supervivencia de los pacientes con GCT metastásicos transformados  
1577 reportada es de 28 meses.<sup>25</sup> Ni la quimioterapia específica para GCT ni para  
1578 histología ha demostrado eficacia para estos tumores. Dada la insensibilidad de  
1579 estos tumores a la quimioterapia, se recomienda la RPLND en estos pacientes  
1580 para eliminar cualquier metástasis retroperitoneal que pueda existir y reducir el  
1581 riesgo de recurrencia. Sin embargo, es importante distinguir los GCT  
1582 transformados de los teratomas: la presencia de teratoma en el tumor primario

1583 no es una indicación específica para RPLND, pero el fundamento de la RPLND es  
1584 más fuerte cuando el teratoma está presente debido a preocupaciones sobre la  
1585 resistencia a la quimioterapia y la recurrencia tardía.

1586

1587 **32.** Los médicos deben recomendar la RPLND o la quimioterapia para los  
1588 pacientes con NSGCT en estadio IIA con AFP y hCG séricos (S0) normales en  
1589 post-orquiectomía. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado  
1590 B)

1591

1592 Los hombres con NSGCT en estadio IIA tienen un pronóstico excelente cuando se  
1593 tratan con RPLND o quimioterapia. <sup>108 , 175-177</sup> Por lo tanto, la toma de decisiones  
1594 compartida debe utilizarse para ajustar la decisión de tratamiento a los objetivos,  
1595 valores e historia clínica del paciente. <sup>170</sup>

1596

1597 Los beneficios de la RPLND para estos pacientes incluyen una menor exposición a  
1598 la quimioterapia, la eliminación de cualquier teratoma resistente a la  
1599 quimioterapia y una menor necesidad de imágenes retroperitoneales seriadas. La  
1600 mayoría de los hombres con enfermedad clínica en estadio IIA tendrán  
1601 enfermedad en estadio patológico IIA, que se asocia a un índice de recurrencia  
1602 cerca del 10% si no se administra la quimioterapia ayudante. <sup>153 , 178</sup> Además,  
1603 algunos hombres no tendrán ninguna metástasis nodal (enfermedad en estadio  
1604 patológico I). Una sola serie de la institución reportó que 49 de 122 hombres  
1605 (40%) con enfermedad en estadio clínico IIA tenían enfermedad en estadio  
1606 patológico I. <sup>153</sup> Otro reportó que 32 de 140 (23%) pacientes con enfermedad en  
1607 estadio clínico II tenían enfermedad en estadio patológico I. <sup>179</sup> Así, una



1608 proporción significativa de hombres con NSGCT en estadio clínico IIA están sobre  
1609 estadiados. Sin embargo, una minoría de hombres en estadio clínico IIA se  
1610 aumentan de estadio al estadio patológico IIB y pueden ser aptos para recibir dos  
1611 ciclos de quimioterapia ayudante para reducir su riesgo de recurrencia de un 35-  
1612 50% a cerca de un 1%.<sup>179-183</sup>

1613

1614 La quimioterapia para NSGCT diseminado de buen riesgo consiste en tres ciclos de  
1615 BEP o cuatro ciclos de EP. Para los pacientes del buen riesgo, la quimioterapia se  
1616 asocia a un 90% de supervivencia libre de recidiva, y los pacientes de IIA tienen  
1617 probablemente un pronóstico incluso mejor comparado a los hombres con una  
1618 enfermedad de buen riesgo más voluminosa.<sup>110</sup> Además de los efectos  
1619 secundarios a corto plazo de náusea, vomito, alopecia e inmunosupresión, la  
1620 quimioterapia se asocia a un índice creciente de infertilidad, neuropatía  
1621 periférica, pérdida de audición de alta frecuencia, enfermedad cardiovascular, y  
1622 neoplasias malignas secundarias.<sup>49 , 146 , 184-188</sup>

1623

1624 Ciertos factores pueden ayudar a guiar la toma de decisiones. Cuando el tumor  
1625 primario del testículo contiene teratoma, el criterio para RPLND es un más fuerte  
1626 debido a la resistencia a la quimioterapia de este tipo del tumor. Los pacientes  
1627 que han tenido cirugía inguinal antes de la orquiectomía pueden tener drenaje  
1628 linfático alterado y la quimioterapia se prefiere generalmente.

1629

1630 **33.** En pacientes con NSGCT en estadio clínico IIB y AFP y hCG séricas normales  
1631 después de la orquiectomía, los médicos deben recomendar quimioterapia  
1632 con múltiples agentes, ajustada para el riesgo. (Recomendación moderada;

1633 Nivel de evidencia: Grado B). Los médicos pueden ofrecer RPLND como una  
1634 alternativa a la quimioterapia para seleccionar pacientes con NSGCT en  
1635 estadio clínico IIB con AFP y hCG séricas normales después de la  
1636 orquiectomía. (Recomendación condicional; Nivel de evidencia: Grado C)

1637

1638 Los pacientes con NSGCT en estadio clínico IIB casi siempre tienen enfermedad en  
1639 estadio patológico II confirmada si se someten a RPLND y casi siempre se pueden  
1640 recomendar para dos ciclos de quimioterapia post-RPLND si se encuentra GCT sin  
1641 teratoma en la muestra quirúrgica debido al riesgo elevado de recurrencia.<sup>153</sup> ,  
1642 <sup>179</sup> , <sup>183</sup> La serie del Memorial Sloan Kettering reportó que los 23 pacientes con  
1643 estadio clínico IIB sometidos a RPLND tenían enfermedad en estadio patológico II  
1644 confirmada, y el estadio clínico IIB era un predictor significativo de progresión (HR  
1645 = 12.3; p<0001)<sup>153</sup> con un 70% de los pacientes cayendo con enfermedad  
1646 pN2. De manera similar, en un estudio multicéntrico de quimioterapia ayudante  
1647 para la enfermedad en estadio patológico II, más de la mitad de los hombres con  
1648 enfermedad pN2 recayeron por no recibir quimioterapia ayudante.<sup>183</sup> Por lo  
1649 tanto, la quimioterapia generalmente se prefiere por encima de RPLND como  
1650 tratamiento inicial después del tratamiento de orquiectomía para estos  
1651 pacientes. La quimioterapia consiste en tres ciclos de BEP o cuatro ciclos de EP  
1652 porque el NSGCT en estadio IIB se clasifica como enfermedad de buen riesgo  
1653 dentro del marco de clasificación estándar del pronóstico.<sup>108</sup>

1654

1655 Para los pacientes con predominio de teratoma en su tumor primario y los  
1656 pacientes con una contraindicación relativa a la quimioterapia, RPLND es una  
1657 alternativa eficaz. RPLND también se puede considerar para los pacientes

1658 asintomáticos con enfermedad unifocal y pequeña(<3cm) IIB basada en el mismo  
1659 criterio que el NSGCT en estadio clínico IIA.

1660

1661 **34.** Entre los pacientes que son candidatos para RPLND, se recomienda que los  
1662 médicos consideren remitir a un cirujano experimentado en un centro de  
1663 alto volumen. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

1664

1665 RPLND es una cirugía técnica compleja que abarca la remoción de los ganglios  
1666 linfáticos retroperitoneales mientras que preserva los grandes vasos sanguíneos,  
1667 los órganos circundantes, y los nervios eyaculatorios. Al finalizar la capacitación  
1668 de residencia en urología en los Estados Unidos, el número promedio de RPLND  
1669 realizados es de cuatro, y la mitad de los graduados participan en dos o menos.<sup>189</sup>  
1670 Según la Base de Datos Nacional del Cáncer, el número mediano de casos anuales  
1671 de cáncer testicular por hospital fue de tres. Para los pacientes con enfermedad  
1672 metastásica, el tratamiento en un hospital de mayor volumen se asocia de forma  
1673 independiente con una sobrevida general superior.<sup>190</sup> Se recomienda una fuerte  
1674 consideración para la remisión a un cirujano o centro oncológico de testículos  
1675 experimentado para el RPLND, particularmente para grandes masas post-  
1676 quimioterapia, que pueden conducir a una pérdida de sangre significativa,  
1677 resección de órganos adyacentes y un alto nivel de dificultad general.

1678

1679 **35.** Los cirujanos con experiencia en el manejo de GCT y especializados en  
1680 cirugía mínimamente invasiva pueden ofrecer una RPLND mínimamente  
1681 invasiva, reconociendo la falta de datos a largo plazo sobre los desenlaces  
1682 oncológicos. (Opinión de expertos)

1683

1684 El papel de RPLND mínimamente invasivo en el manejo de GCT es controvertido.  
1685 Múltiples cohortes han demostrado la viabilidad y seguridad de la RPLND  
1686 mínimamente invasiva.<sup>191-193</sup> Los pacientes necesitan ser evaluados de las  
1687 posibles limitaciones y consecuencias de este enfoque, ya que las series de  
1688 literatura informan rendimientos bajos de los ganglios linfáticos, tasas de ganglios  
1689 positivos más bajas de lo esperado, falta de desenlaces significativos de cáncer a  
1690 mediano o largo plazo, altas tasas de ascitis quilosa o uso indiscriminado de  
1691 quimioterapia adyuvante. La RPLND mínimamente invasiva se puede considerar  
1692 con un cirujano experimentado que tenga una comprensión profunda del cáncer  
1693 testicular y la capacidad de convertirla en cirugía abierta, de ser necesario. Se  
1694 debe tener especial precaución en el ámbito de RPLND post-quimioterapia.

1695

1696 **36.** La RPLND primaria debe realizarse con intención curativa en todos los  
1697 pacientes. La RPLND debe realizarse respetando los siguientes principios  
1698 anatómicos, independientemente de la intención de administrar  
1699 quimioterapia adyuvante. Estos principios se aplican tanto a abordajes  
1700 abiertos como a los mínimamente invasivos. (Recomendación moderada;  
1701 Nivel de evidencia: Grado B).

- 1702 • Se debe realizar una disección de plantilla bilateral completa en pacientes  
1703 con ganglios linfáticos sospechosos con base en imágenes de TAC o  
1704 valoración intraoperatoria y en aquellos con neoplasia maligna de tipo  
1705 somático en el tumor primario.
- 1706 • Se puede realizar una disección de plantilla bilateral completa o plantilla  
1707 modificada en pacientes con ganglios linfáticos clínicamente negativos.
- 1708 • Una disección de plantilla derecha modificada puede omitir los ganglios  
1709 linfáticos paraaórticos por debajo de la arteria mesentérica inferior. La  
1710 omisión de los ganglios linfáticos paraaórticos por encima de la arteria  
1711 mesentérica inferior es controvertida.

1712 • Una disección con plantilla izquierda modificada puede omitir los ganglios  
1713 linfáticos paracavos, precavos y retrocavos. La omisión de los ganglios  
1714 linfáticos interaortocavos es controvertida.

1715 • Se debe ofrecer preservación de nervios en pacientes selectos que  
1716 deseen preservar la función eyaculatoria.

1717 • Los intentos de preservar los nervios no deben comprometer la calidad de  
1718 la disección de los ganglios linfáticos.

1719 • Debe realizarse una disección completa de los ganglios linfáticos  
1720 retroaórticos y / o retrocavos con división de los vasos lumbares cuando se  
1721 encuentre dentro de la plantilla planeada.

1722 • Los vasos gonadales ipsolaterales deben extirparse en todos los  
1723 pacientes.

1724 • La extensión proximal de la disección es el pilar del diafragma al nivel de  
1725 las arterias renales. La extensión caudal de la enfermedad es el cruce del  
1726 uréter sobre la arteria ilíaca común ipsilateral.

1727

1728 La RPLND se debe realizar con intención curativa; la RPLND no se debe realizar  
1729 como modalidad de estadiaje únicamente. Una plantilla completa, bilateral  
1730 incluye el retiro de los ganglios linfáticos ilíacos comunes derechos, para-aórticos,  
1731 retroaórticos, preaórticos, ilíacos comunes izquierdos, interaortocavos, precavos,  
1732 paracavos, y retrocavos, además de los vasos gonadales ipsilaterales. • Se debe  
1733 realizar una disección de plantilla bilateral completa en pacientes con ganglios  
1734 linfáticos sospechosos con base en imágenes de TAC o valoración intraoperatoria  
1735 y en aquellos con neoplasia maligna de tipo somático (teratoma con  
1736 transformación maligna) en el tumor primario. Esta plantilla se asocia con las  
1737 tasas más bajas de recurrencia retroperitoneal.<sup>153</sup> En pacientes apropiados, los  
1738 procedimientos de preservación de nervios se pueden realizar en el ámbito de

1739 una plantilla completa y bilateral con preservación de la función eyaculatoria en el  
1740 90% o más de los pacientes.

1741

1742 • Se puede realizar una disección de plantilla bilateral completa o plantilla  
1743 modificada en pacientes con ganglios linfáticos clínicamente negativos. El alcance  
1744 de la disección para las plantillas modificadas varía mucho entre las series  
1745 publicadas.<sup>194-197</sup> Limitar la extensión de la disección puede aumentar el riesgo  
1746 de recurrencia retroperitoneal. Las plantillas modificadas se asocian con tasas  
1747 eyaculatorias inferiores en comparación con las técnicas de preservación de  
1748 nervios.<sup>198</sup> Para los tumores del lado derecho, una plantilla modificada aceptable  
1749 debe incluir los ganglios linfáticos ilíacos, paracavos, precavos, retrocavos,  
1750 interaortocavos, preaórticos y retroaórticos comunes derechos, además de los  
1751 vasos gonadales derechos. No hubo consenso entre los miembros del panel si la  
1752 omisión de<sup>197</sup> ganglios linfáticos paraaórticos por encima de la arteria  
1753 mesentérica inferior de la plantilla es aceptable. Los estudios han reportado una  
1754 tasa del 19% de ganglios linfáticos positivos en esta región entre los pacientes con  
1755 tumores del lado derecho y enfermedad es estadio patológico II.<sup>196</sup> Para los  
1756 tumores del lado izquierdo, una plantilla modificada aceptable debe incluir los  
1757 ganglios linfáticos ilíacos, paraaórticos, preaórticos y retroaórticos comunes  
1758 izquierdos. No había consenso si los nodos linfáticos interaortocavos se pueden  
1759 omitir con seguridad al realizar una disección de la plantilla izquierda modificada.  
1760 Los índices de metástasis de nodos linfáticos en esta región se reportan en el 22%  
1761 de los pacientes con tumores del lado izquierdo que tienen enfermedad en  
1762 estadio patológico II.<sup>196</sup>

1763

1764

1765 **37.** Después de una RPLND primaria, los médicos deben recomendar vigilancia  
1766 o quimioterapia adyuvante en pacientes con NSGCT que tienen  
1767 enfermedad en estadio patológico II que no es teratoma puro. Para los  
1768 pacientes con teratoma puro pN1 y / o pN1-3, se prefiere la vigilancia. Para  
1769 pacientes con pN2-3 en RPLND, se prefiere la quimioterapia a base de  
1770 cisplatino con múltiples agentes. (Recomendación moderada; Nivel de  
1771 evidencia: Grado B)

1772

1773 Entre los hombres que tienen son llevados a RPLND primario, las opciones para el  
1774 tratamiento adyuvante versus la vigilancia se basan en los hallazgos patológicos  
1775 de la cirugía. Un ensayo aleatorizado de quimioterapia adyuvante versus  
1776 observación para la enfermedad en estadio patológico II después de la RPLND  
1777 primaria mostró una reducción significativa en la recurrencia, pero ninguna  
1778 diferencia en la supervivencia global <sup>183</sup> Para los hombres sin cáncer en la  
1779 linfadenectomía, teratoma o metástasis ganglionares de bajo volumen (pN1) con  
1780 marcadores tumorales negativos y resección completa, la RPLND ofrece una  
1781 curación superior al 90% como una sola modalidad. <sup>153</sup> Para los hombres con no-  
1782 teratoma viable en la muestra de RPLND y pN2, las tasas de recurrencia con  
1783 vigilancia fueron del 58% (35 de 60 pacientes) en un ensayo aleatorizado y tan  
1784 altas como el 93% (13 de 14 pacientes) en una serie de una sola institución. <sup>199</sup> ,  
1785 <sup>200</sup> En un gran estudio aleatorizado que evaluó la vigilancia versus la  
1786 quimioterapia adyuvante después de RPLND para NSGCT pN1-N3, las tasas de  
1787 recurrencia se redujeron del 50% al 6% después de la quimioterapia, pero las  
1788 tasas de sobrevida general fueron similares debido a la efectividad de la

1789 quimioterapia de rescate, cuando fue necesaria.<sup>183</sup> Otros estudios indican que la  
1790 quimioterapia adyuvante (EP x 2 o BEP x 2) reduce las tasas de recurrencia al 0-  
1791 7%.<sup>183, 199, 201</sup>

1792

## 1793 **Vigilancia del cáncer de testículo en estadio I**

1794

1795 **38.** Para los pacientes con seminoma en estadio clínico I que eligen la  
1796 vigilancia, los médicos deben obtener una historia clínica y un examen físico  
1797 y realizar imágenes transversales del abdomen con o sin la pelvis, cada 4-6  
1798 meses durante los primeros 2 años, y luego cada 6-12 meses en los años 3-  
1799 5. Las imágenes de vigilancia de rutina del tórax y la evaluación de los  
1800 marcadores tumorales séricos se pueden obtener según esté clínicamente  
1801 indicado. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado B)

1802

1803 La seguridad de la vigilancia en el seminoma en estadio clínico I ha sido bien  
1804 establecida, con una supervivencia específica de la enfermedad que se acerca al  
1805 100%.<sup>202-205</sup> Las tasas de recurrencia oscilan entre el 13 y el 19%. En la  
1806 recurrencia, las características del buen riesgo se identifican en el 99% de los  
1807 casos, y casi todas estas se curan con terapia de rescate. En consecuencia, sigue  
1808 siendo un principio central para la supervisión cercana para identificar las  
1809 recurrencias de manera oportuna. La adherencia a un esquema prescrito de  
1810 vigilancia con visitas al consultorio, imágenes diagnósticas y pruebas de  
1811 laboratorio cuando esté indicado es importante para optimizar la detección y  
1812 minimizar la morbilidad y carga del tratamiento. No hay ensayos aleatorios que



1813 comparen los protocolos de seguimiento para los exámenes físicos y los  
1814 marcadores tumorales para la vigilancia en el seminoma en estadio I.

1815

1816 Sin embargo, esto sigue siendo un desafío para muchos pacientes y médicos, con  
1817 hasta el 30% de los pacientes en vigilancia para el seminoma en estadio clínico I  
1818 que no reciben ninguna evaluación o valoración durante el primer año después  
1819 del diagnóstico, según una base de datos de reclamaciones de seguros privados.

1820 <sup>206</sup> El patrón de recurrencia en el seminoma en estadio temprano es  
1821 relativamente predecible. Las recurrencias en la vigilancia son identificadas por la  
1822 exploración mediante TAC en el 87% de los pacientes y por la elevación del  
1823 marcador tumoral sérico en el 3% de los pacientes; casi todos los pacientes con  
1824 insuficiencia intratorácica tenían por lo menos otro indicador de recurrencia  
1825 (marcadores tumorales o por la exploración abdominal). <sup>202</sup> El papel de la  
1826 evaluación rutinaria del marcador tumoral sérico en todos los pacientes en cada  
1827 visita tiene un valor limitado dado que la mayoría de las recurrencias se  
1828 evidenciaran a través de las imágenes diagnósticas. Por lo tanto, la consideración  
1829 para la valoración rutinaria con la hCG se puede limitar solamente a aquellos con  
1830 hCG elevado antes de la orquitectomía; reservando la valoración del marcador  
1831 tumoral sérico para los pacientes restantes con síntomas que inician de novo o de  
1832 los cambios radiográficos sugestivos de recidiva. El momento de la recidiva  
1833 ocurrió en una mediana de 14 meses con el 92% de los casos identificados  
1834 durante los primeros 3 años de vigilancia. Por lo tanto, los primeros 36 meses  
1835 siguen siendo el período de la valoración más intensiva. El papel de las imágenes  
1836 de rutina de tórax y pelvis sigue siendo incierto. Debido a que las recidivas  
1837 aisladas del tórax son raras, las imágenes diagnósticas de tórax se deben reservar

1838 para los pacientes identificados con marcadores tumorales séricos elevados o  
1839 evidencia radiográfica de la enfermedad en el RP. Las imágenes diagnósticas de  
1840 rutina de la pelvis también se asocian a un bajo rendimiento para identificar  
1841 recurrencias aisladas en ausencia de enfermedad retroperitoneal y pueden ser  
1842 omitidas; tales imágenes diagnósticas se pueden obtener cuando las muestras de  
1843 recurrencia son evidentes.<sup>202</sup> En la Tabla 6 se puede encontrar un protocolo de  
1844 seguimiento sugerido.

1845 **Tabla 6. Seminoma en estadio Clínico I - Seguimiento de Vigilancia Activa**

Seminoma en estadio Clínico I - Seguimiento de Vigilancia Activa			
	Años 1-2	Años 3-5	> Año 5
Historia clínica y valoración física	Cada 4-6 meses	Cada 6-12 meses	Si está clínicamente indicado
TAC abdomen +/-pelvis			

1846

1847 **39.** En pacientes con NSGCT en estadio I sometidos a vigilancia después de una  
1848 orquiectomía, los médicos deben realizar un examen físico y obtener  
1849 marcadores tumorales séricos (AFP, hCG +/- LDH) cada 2-3 meses en el año  
1850 1, cada 2-4 meses en el año 2, cada 4-6 meses en el año 3 y cada 6-12  
1851 meses durante los años 4 y 5. (Recomendación moderada; Nivel de  
1852 evidencia: Grado C)

1853

1854 Más del 95% de los pacientes con NSGCT en estadio I en vigilancia que  
1855 experimentan una recurrencia lo harán durante los primeros 2 años.<sup>168,202</sup> No hay  
1856 ensayos aleatorios que comparen los itinerarios de seguimiento para los  
1857 exámenes físicos y los marcadores tumorales para la vigilancia en NSGCT en  
1858 estadio I.

1859

1860 Las recidivas ocurren en el 34-54% de los pacientes con invasión linfovascular y en

1861 el 14-26% de los pacientes sin invasión linfovascular. <sup>164, 166, 168, 202, 207-209</sup>

1862 Generalmente, las recurrencias tempranas <sup>168</sup> y las recurrencias en pacientes con

1863 invasión linfovascular positiva <sup>202</sup> se detectan por elevación en marcadores

1864 tumorales séricos. Con base en las tasas más altas de recurrencia y las

1865 recurrencias anteriores en pacientes con invasión linfovascular, se recomienda un

1866 intervalo del seguimiento en el extremo más intensivo de los rangos. Mientras

1867 que las recurrencias después de dos años son infrecuentes, son más probables en

1868 pacientes sin la invasión linfovascular. <sup>210, 211</sup> En el Cuadro 7 se puede encontrar

1869 un protocolo de seguimiento sugerido.

1870

1871 **Tabla 7. NSGCT en estadio Clínico I - Seguimiento de Vigilancia Activa**

NSGCT en estadio Clínico I - Seguimiento de Vigilancia Activa						
	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	> Año 5
Historia clínica valoración física y marcadores tumorales	Cada 2-3 meses	Cada 2-4 meses	Cada 4-6 meses	Cada 6-12 meses	Cada 6-12 meses	Si está clínicamente indicado
Radiografía de tórax y TAC de abdomen +/-pelvis	Cada 3-6 meses	Cada 4-12 meses	Una vez	Una vez		Si está clínicamente indicado

1872

1873

1874 **40.** En pacientes con NSGCT en estadio I sometidos a vigilancia después de una

1875 orquiectomía, se debe realizar una valoración radiológica (radiografía de

1876 tórax e imágenes del abdomen con o sin pelvis) cada 3-6 meses en el

1877 primer año a partir de los 3 meses, cada 4-12 meses. en el año 2, una vez

1878 en el año 3 y una vez en el año 4 o 5. (Recomendación moderada; Nivel de  
1879 evidencia: Grado B) Los hombres con mayor riesgo de recidiva (p. Ej.,  
1880 Invasión linfovascular) deben someterse a imágenes diagnósticas con  
1881 intervalos más cortos. (Opinión de expertos)

1882

1883 Para los hombres con NSGCT en estadio I, las imágenes de tórax y el examen físico  
1884 detectaron menos del 3% de las recurrencias. <sup>202</sup>

1885

1886 Un ensayo aleatorizado (MRC-TE08) comparó la frecuencia de imágenes de TAC  
1887 de tórax y abdomen en la vigilancia de pacientes con NSGCT en estadio I, en el  
1888 que se inscribieron 414 pacientes (10% con invasión linfovascular positiva) entre  
1889 1998 y 2003, y se asignaron al azar a un TAC a los 3 y 12 meses o a un TAC a los 3,  
1890 6, 9, 12 y 24 meses. <sup>209</sup> Este estudio no encontró diferencias significativas en la  
1891 tasa de recurrencia del pronóstico intermedio de IGCCCG entre los 2 brazos (0,8%  
1892 frente a 0,6%, respectivamente), y ningún paciente recidivó con enfermedad de  
1893 bajo riesgo. <sup>209</sup> Si bien este estudio muestra que 2 exploraciones no son peores  
1894 que 5 exploraciones, es importante tener en cuenta que el 90% de los pacientes  
1895 de este estudio se clasificaron como de bajo riesgo (sin invasión linfovascular).

1896

1897 **41.** Los pacientes que recaen durante la vigilancia deben ser completamente re  
1898 estadificados y tratados en función de su estado TNM-s. (Recomendación  
1899 moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

1900

1901 Entre los pacientes con seminoma en estadio clínico I bajo vigilancia, se observan  
1902 recurrencias en aproximadamente el 13%, la mediana del tiempo hasta la misma  
1903 es de 14 meses y el sitio de mas comun son los ganglios linfáticos

1904 retroperitoneales en la gran mayoría de los pacientes. Un TAC abdomino-pélvico  
1905 es el examen más común por el cual se detectan las recurrencias (87%). Para los  
1906 pacientes con NSGCT en estadio clínico I bajo vigilancia, se observan en un 19% y  
1907 la mediana del tiempo hasta la recurrencia es de 4 a 8 meses. El TAC abdomino  
1908 pélvico y los niveles elevados de AFP y / o hCG identificaron recurrencias en un  
1909 41-52% y 33-61% de los pacientes, respectivamente, dependiendo de la presencia  
1910 o ausencia de invasión linfovascular. <sup>202</sup> , <sup>212</sup> La enfermedad retroperitoneal  
1911 aislada sin AFP elevada o hCG está presente en el 53% de los pacientes con NSGCT  
1912 recidivante. Los pacientes con seminoma y NSGCT en estadio clínico I con  
1913 evidencia de recurrencia durante la vigilancia deben someterse a estudios de  
1914 imagen de estadificación repetidos como en el caso de GCT recién diagnosticado,  
1915 que incluyen examen físico (incluido el testículo contralateral), imágenes de tórax,  
1916 abdomen y pelvis y determinaciones de marcador tumoral sérico (AFP, hCG, LDH).  
1917 A los pacientes se les debe asignar un nuevo estadio clínico TNM-S de acuerdo  
1918 con los resultados de estas investigaciones de estadificación repetidas, y deben  
1919 ser tratados de acuerdo con la asignación del estadio clínico en el momento de la  
1920 recurrencia. Entre los pacientes con seminoma y NSGCT en estadio clínico I con  
1921 recurrencia, aproximadamente el 99% y el 90% se clasifican como de buen riesgo  
1922 IGCCCG, respectivamente. Para los primeros, el 61% y el 32% se tratan con  
1923 quimioterapia y radioterapia a base de cisplatino, respectivamente, y las tasas de  
1924 supervivencia superan el 99%. Para estos últimos, el 59-89% y el 11-38% son tratados  
1925 con quimioterapia a base de cisplatino y RPLND, respectivamente, y las tasas de  
1926 supervivencia se acercan al 99%. <sup>202</sup> , <sup>212</sup>

1927

1928 En raras ocasiones, la evidencia de recurrencia puede surgir de un tumor primario  
1929 contralateral metacrónico de novo. Esto es más probable que se observe en  
1930 pacientes que tienen una masa palpable en el testículo contralateral, un intervalo  
1931 prolongado libre enfermedad (> 4 años) en la vigilancia y / o un patrón de  
1932 recurrencia más típico de un tumor primario contralateral (p. Ej., enfermedad  
1933 retroperitoneal aislada en la zona de aterrizaje primaria del testículo no  
1934 afectado). En estos pacientes debe obtenerse una ecografía testicular para  
1935 descartar un tumor primario contralateral metacrónico.

1936

1937 **42.** Los clínicos deben informar a los pacientes con GCT en estadio I bajo  
1938 vigilancia sobre el riesgo  $\leq 1\%$  de recidiva tardía después de 5 años.  
1939 (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado B) A partir de  
1940 entonces, se puede realizar una valoración serológica y radiográfica anual  
1941 según se indique con base en las inquietudes clínicas. (Principio Clínico)

1942

1943 Grandes estudios de vigilancia han demostrado que la tasa de recurrencia tardía  
1944 (> 5 años) en pacientes con GCT en estadio I es  $\leq 1\%$ .<sup>168 , 202</sup> Dada una tasa tan  
1945 baja de recurrencia tardía, las pruebas de rutina después de cinco años no son  
1946 universalmente necesarias, y la decisión de realizar un examen físico, pruebas de  
1947 marcadores tumorales séricos y valoración radiológica debe ser individualizada.

1948

1949 **Sobrevida adicional**

1950

1951 **43.** Los pacientes con GCT deben ser monitoreados para detectar signos y  
1952 síntomas de hipogonadismo. Si están presentes, se deben medir los niveles

1953 séricos de testosterona matutina y hormona luteinizante. (Principio  
1954 Clínico)

1955

1956 Los sobrevivientes de cáncer de testículo tienen un mayor riesgo de  
1957 hipogonadismo y el riesgo aumenta con la intensidad del tratamiento. Después de  
1958 la orquiectomía sola, se han documentado niveles bajos de testosterona en  
1959 aproximadamente el 10% de los hombres tratados y en el 34% de los hombres  
1960 tratados con radioterapia y quimioterapia.<sup>213</sup> Se ha informado que el riesgo  
1961 relativo de desarrollar hipogonadismo es de 1,8 después de la cirugía sola, 3,6  
1962 después de la radioterapia y 4,4 después de cuatro o menos ciclos de  
1963 quimioterapia a base de cisplatino.<sup>214</sup> Por lo tanto, los sobrevivientes de cáncer  
1964 de testículo deben ser evaluados para detectar signos o síntomas de  
1965 hipogonadismo y, si están presentes, deben medirse los niveles de testosterona y  
1966 gonadotropina.

1967

1968 **44.** Los pacientes con antecedentes de GCT cuyo tratamiento ha incluido  
1969 radioterapia, quimioterapia o ambos deben ser advertidos del riesgo  
1970 elevado de enfermedad cardiovascular (Recomendación condicional; Nivel  
1971 de evidencia: Grado C) y deben establecer atención regular con un médico  
1972 de atención primaria para que se puedan monitorear los factores de riesgo  
1973 modificables de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, dieta, ejercicio,  
1974 tabaquismo, niveles de lípidos séricos, presión sanguínea, glucosa sérica).  
1975 (Opinión de expertos)

1976

1977 La radioterapia y la quimioterapia están asociadas con un mayor riesgo de  
1978 enfermedad cardiovascular en los sobrevivientes de cáncer de testículo. <sup>185</sup> , <sup>186</sup>  
1979 Un estudio internacional informó que el riesgo de mortalidad cardiovascular  
1980 aumentó en un 70% entre los sobrevivientes de cáncer de testículo tratados con  
1981 radioterapia cuando eran menores de 35 años (pero no entre los tratados en una  
1982 edad más avanzada) y se incrementó en un 44% para los sobrevivientes que  
1983 habían sido tratados con quimioterapia independientemente de la edad en el  
1984 momento del tratamiento. <sup>215</sup> La mortalidad cardiovascular se duplicó entre los  
1985 hombres cuyo tratamiento incluía tanto radioterapia como quimioterapia.  
1986 Aunque no se han publicado ensayos que estudien el impacto de modificar los  
1987 factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en esta población de hombres,  
1988 es apropiado reducir los factores de riesgo conocidos en una población de alto  
1989 riesgo.

1990

1991 **45.** Los pacientes con antecedentes de tumor de células germinales cuyo  
1992 tratamiento ha incluido radioterapia, quimioterapia o ambos deben ser  
1993 advertidos del riesgo elevado de neoplasia maligna secundaria  
1994 (recomendación condicional; nivel de evidencia: grado C) y deben  
1995 establecer atención regular con un médico de atención primaria para el  
1996 mantenimiento adecuado de la atención médica y tamizaje del cáncer,  
1997 según corresponda. (Opinión de expertos)

1998

1999 Se ha descubierto que los supervivientes de cáncer de testículo cuyo tratamiento  
2000 incluyó radioterapia y / o quimioterapia tienen un mayor riesgo de neoplasias  
2001 malignas secundarias. El riesgo relativo de neoplasias malignas secundarias



2002 después de la radioterapia es de aproximadamente 2,0 (CI del 95%: 1,9 a 2,2). Se  
2003 observa un riesgo similar después de la quimioterapia para la enfermedad  
2004 diseminada (RR 1,8; CI del 95%: 1,3 a 2,5).<sup>146</sup> No hay datos informativos para  
2005 responder a la pregunta de si uno o dos ciclos de quimioterapia administrados  
2006 para la enfermedad en estadio I se asocian con un riesgo significativamente  
2007 elevado de neoplasias malignas secundarias.

2008

2009 No se recomienda el tamizaje para cáncer adicional a lo recomendado para la  
2010 población general para los sobrevivientes de cáncer de testículo porque no se ha  
2011 demostrado el beneficio de tal enfoque y podría ser potencialmente dañino.

2012

## 2013 **Direcciones futuras**

### 2014 **Biomarcadores para micrometástasis en GCT en estadio bajo**

2015 Los patrones de práctica de los pacientes con NSGCT y seminoma en estadio  
2016 clínico I indican un cambio sustancial hacia la vigilancia, incluso entre aquellos con  
2017 factores de riesgo.<sup>216</sup> La invasión linfovascular es el único parámetro que  
2018 identifica de manera confiable a los pacientes con riesgo de recurrencia entre los  
2019 pacientes con NSGCT en estadio clínico I, y el riesgo de invasión linfovascular varía  
2020 del 35 al 55%.<sup>217</sup>,<sup>202</sup> Por tanto, los pacientes que recaen después de la vigilancia  
2021 están expuestos a la intensificación del tratamiento. Asimismo, la terapia  
2022 adyuvante expone a una proporción sustancial de pacientes al tratamiento y su  
2023 toxicidad asociada que de otro modo se curaron mediante orquiectomía. Por  
2024 último, a pesar de los cambios en los protocolos de vigilancia, los pacientes en  
2025 vigilancia están sujetos a un seguimiento intensivo. Los biomarcadores circulantes  
2026 que identifican de manera confiable la presencia de enfermedad residual pueden

2027 ser útiles para seleccionar pacientes en estadio clínico I para terapia adyuvante,  
2028 identificar qué pacientes con masas residuales después de la quimioterapia se  
2029 benefician de la resección quirúrgica y modificar los cronogramas de vigilancia.

2030

2031 En los primeros estudios clínicos, el microARN (miARN) sérico ha demostrado ser  
2032 prometedor como biomarcador. Los miARN son pequeñas moléculas de ARN no  
2033 codificantes que interactúan con el ARN mensajero (ARNm) para regular la  
2034 expresión génica en la etapa postranscripcional. En varios tipos de cáncer, el  
2035 miARN juega un papel en la transformación maligna y exhibe una expresión  
2036 aberrante.<sup>218 , 219</sup> En GCT malignos, el análisis de expresión ha demostrado una  
2037 mayor expresión de varios grupos de miARN, específicamente miR-371-373  
2038 (cromosoma 19q13) y miR-302-367 (cromosoma 4q25).<sup>220 , 221</sup> Ambos son  
2039 específicos de GCT y están elevados en pacientes con seminoma y NSGCT. De los  
2040 grupos de miARN, miR-371a-3p tiene las mejores características de rendimiento  
2041 como biomarcador en términos de sensibilidad, especificidad y precisión. Se ha  
2042 demostrado que los niveles séricos de miR-371a-3p se correlacionan con la  
2043 extensión de la enfermedad, la respuesta al tratamiento, la recidiva y la presencia  
2044 de elementos de GCT malignos residuales.<sup>222-224</sup> Los niveles séricos de miR-371a-  
2045 3p no están elevados en pacientes con teratoma. Sobre la base de la evidencia  
2046 acumulada en apoyo de miR-371a-3p, se están desarrollando dos grandes  
2047 ensayos intergrupales para definir la función de miR371a-3p como biomarcador  
2048 circulante en GCT en estadio bajo y avanzado para guiar la terapia posterior.

2049

2050 **Manejo quirúrgico primario del seminoma metastásico de bajo volumen**

2051 La RPLND primaria no se había considerado anteriormente en el tratamiento del  
2052 seminoma en estadio bajo. Los desenlaces favorables con la radioterapia primaria  
2053 y la quimioterapia primaria se asocian con una toxicidad aguda aceptable y se han  
2054 considerado el estándar de atención durante décadas. Sin embargo, las  
2055 preocupaciones sobre la toxicidad tardía de estas modalidades han estimulado un  
2056 interés renovado en la RPLND para el seminoma en estadio clínico IIA y IIB. La  
2057 RPLND primaria ha sido una opción estándar para el NSGCT en estadio bajo con  
2058 eficacia oncológica probada y morbilidad favorable a corto y largo plazo. En  
2059 comparación con el NSGCT, el seminoma se adapta bien al tratamiento por  
2060 RPLND, ya que es más probable que se disemine por las vías linfáticas y tiene  
2061 menos riesgos de enfermedad sistémica oculta. La RPLND para seminomas IIA y  
2062 IIB se ha evaluado en estudios pequeños y se han reportado tasas bajas de  
2063 recidiva con cirugía sola.<sup>225-227</sup> Un ensayo prospectivo de fase II de un solo brazo  
2064 conocido como SEMS (Cirugía en seminoma metastásico temprano) se inauguró  
2065 en 2015 para evaluar el papel de la RPLND en el seminoma no voluminoso (<3 cm)  
2066 en estadio clínico IIA y IIB.<sup>228</sup> El ensayo inscribirá a 55 pacientes en varios sitios  
2067 para evaluar la supervivencia libre de recurrencia después de una RPLND sola, así  
2068 como la morbilidad a corto y largo plazo.

2069

## 2070 **Abreviaturas**

2071

- |      |         |  |
|------|---------|--|
| 2072 | 1. AFP  | Alfa-fetoproteína                              |
| 2073 | 2. AJCC | Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer |
| 2074 | 3. AUA  | Asociación Americana de Urología               |
| 2075 | 4. BEP  | Bleomicina, etopósido, cisplatino              |

2076	5. BOD	Junta Directiva
2077	6. CI	Intervalo de confianza
2078	7. TAC	Tomografía axial computarizada
2079	8. EP	Etopósido, cisplatino
2080	9. GCNIS	Neoplasia de células germinales in situ
2081	10.GCT	Tumores de células germinales
2082	11.hCG	Gonadotropina coriónica humana
2083	12. IGCCCG	Grupo Colaborativo Internacional de Cáncer de Células
2084	Germinales	
2085	13. LDH	Lactato deshidrogenasa
2086	14. LH	Hormona luteinizante
2087	15. NPV	Valor predictivo negativo
2088	16.PET	Tomografía por emisión de positrones
2089	17. PPV	Valor predictivo positivo
2090	18. PGC	Comité de Guías de Práctica
2091	19. RCTs	Ensayos controlados aleatorios
2092	20. RPLND	Diseción de ganglios linfáticos retroperitoneales
2093	21. RR	Riesgo relativo
2094	22. SQC	Consejo de Ciencia y Calidad
2095	23.TSS	Cirugía para preservar los testículos
2096	24. UDT	Testículo no descendido
2097	25. UICC	Union Internationale Contre le Cancer

2098 **Referencias**

2099

2100 1. Higgins J: Assessing quality of included studies in cochrane reviews. The Cochrane Collaboration  
2101 Methods Groups Newsletter 2007; **11**

2102

2103 2. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME et al: Quadas-2: A revised tool for the quality assessment  
2104 of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med 2011; **155**: 529.

2105

2106 3. Faraday M, Hubbard H, Kosiak B et al: Staying at the cutting edge: A review and analysis of  
2107 evidence reporting and grading; the recommendations of the american urological association.  
2108 BJU Int 2009; **104**: 294.

2109

2110 4. Siegel RL, KD M and Jemal A: Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019; **69**

2111

2112 5. Howlader N, Noone A, Krapcho M et al: Seer cancer statistics review, 1975-2014. Bethesda, MD,  
2113 2017.

2114

2115 6. Nigam M, Aschebrook-Kilfoy B, Shikanov S et al: Increasing incidence of testicular cancer in the  
2116 united states and europe between 1992 and 2009. World J Urol 2015; **33**: 623.

2117

2118 7. Wymer KM, Daneshmand S, Pierorazio PM et al: Mildly elevated serum alpha-fetoprotein (afp)  
2119 among patients with testicular cancer may not be associated with residual cancer or need for  
2120 treatment. Ann Oncol 2017; **28**: 899.

2121

2122 8. Doria-Rose VP, Biggs ML and Weiss NS: Subfertility and the risk of testicular germ cell tumors  
2123 (united states). Cancer Causes Control 2005; **16**: 651.

2124

2125 9. Hanson HA, Anderson RE, Aston KI et al: Subfertility increases risk of testicular cancer: Evidence  
2126 from population-based semen samples. Fertil Steril 2016; **105**: 322.

2127

2128 10. Skakkebaek NE, Berthelsen JG and Muller J: Carcinoma-in-situ of the undescended testis. Urol  
2129 Clin North Am 1982; **9**: 377.

2130

2131 11. Dieckmann KP and Pichlmeier U: Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. World J  
2132 Urol 2004; **22**: 2.

2133

2134 12. Wood HM and Elder JS: Cryptorchidism and testicular cancer: Separating fact from fiction. J Urol  
2135 2009; **181**: 452.

2136

- 2137 13. Akre O, Pettersson A and Richiardi L: Risk of contralateral testicular cancer among men with  
2138 unilaterally undescended testis: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; **124**: 687.  
2139
- 2140 14. Mai PL, Chen BE, Tucker K et al: Younger age-at-diagnosis for familial malignant testicular germ  
2141 cell tumor. *Familial cancer* 2009; **8**: 451.  
2142
- 2143 15. Fossa SD, Chen J, Schonfeld SJ et al: Risk of contralateral testicular cancer: A population-based  
2144 study of 29,515 uS Men. *J Natl Cancer Inst* 2005; **97**: 1056.  
2145
- 2146 16. Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C et al: The world health organization 2016  
2147 classification of testicular germ cell tumors: A review and update from the international society  
2148 of urological pathology testis consultation panel. *Histopathology* 2017; **70**: 335.  
2149
- 2150 17. Sheikine Y, Genega E, Melamed J et al: Molecular genetics of testicular germ cell tumors. *Am J*  
2151 *Cancer Res* 2012; **2**: 153.  
2152
- 2153 18. Mayer F, Stoop H, Scheffer GL et al: Molecular determinants of treatment response in human  
2154 germ cell tumors. *Clin Cancer Res* 2003; **9**: 767.  
2155
- 2156 19. AlDubayan SH, Pyle LC, Gamulin M et al: Association of inherited pathogenic variants in  
2157 checkpoint kinase 2 (chek2) with susceptibility to testicular germ cell tumors. *JAMA Oncol* 2019;  
2158
- 2159 20. Powles TB, Bhardwa J, Shamash J et al: The changing presentation of germ cell tumours of the  
2160 testis between 1983 and 2002. *BJU Int* 2005; **95**: 1197.  
2161
- 2162 21. Cheville JC: Classification and pathology of testicular germ cell and sex cord-stromal tumors.  
2163 *Urol Clin North Am* 1999; **26**: 595.  
2164
- 2165 22. Castedo SM, de Jong B, Oosterhuis JW et al: Chromosomal changes in human primary testicular  
2166 nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer Res* 1989; **49**: 5696.  
2167
- 2168 23. Sella A, Naggar A, Ro JY et al: Evidence of malignant features in histologically mature teratoma. *J*  
2169 *Urol* 1991; **146**: 1025.  
2170
- 2171 24. Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A et al: The growing teratoma syndrome. *Cancer* 1982; **50**:  
2172 1629.  
2173
- 2174 25. Motzer RJ, Amsterdam A, Prieto V et al: Teratoma with malignant transformation: Diverse  
2175 malignant histologies arising in men with germ cell tumors. *J Urol* 1998; **159**: 133.  
2176

- 2177 26. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM et al: American society of clinical oncology clinical practice  
2178 guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. J Clin Oncol  
2179 2010; **28**: 3388.  
2180
- 2181 27. Germa JR, Llanos M, Tabernero JM et al: False elevations of alpha-fetoprotein associated with  
2182 liver dysfunction in germ cell tumors. Cancer 1993; **72**: 2491.  
2183
- 2184 28. Albany C and Einhorn L: Pitfalls in management of patients with germ cell tumors and slight  
2185 elevation of serum alpha-fetoprotein. J Clin Oncol 2014; **32**: 2114.  
2186
- 2187 29. Deshpande N, Chavan R, Bale G et al: Hereditary persistence of alpha-fetoprotein is associated  
2188 with the -119g> a polymorphism in afp gene. ACG Case Rep J 2017; **4**: e33.  
2189
- 2190 30. Garnick MB: Spurious rise in human chorionic gonadotropin induced by marihuana in patients  
2191 with testicular cancer. N Engl J Med 1980; **303**: 1177.  
2192
- 2193 31. Vladutiu AO, Sulewski JM, Pudlak KA et al: Heterophilic antibodies interfering with  
2194 radioimmunoassay. A false-positive pregnancy test. Jama 1982; **248**: 2489.  
2195
- 2196 32. Soares DG, Millot F, Lacroix I et al: Heterophile antibody interference led to unneeded  
2197 chemotherapy in a testicular cancer patient. Urol Case Rep 2016; **9**: 1.  
2198
- 2199 33. Germa JR, Arcusa A and Casamitjana R: False elevations of human chorionic gonadotropin  
2200 associated to iatrogenic hypogonadism in gonadal germ cell tumors. Cancer 1987; **60**: 2489.  
2201
- 2202 34. Lempiainen A, Hotakainen K, Blomqvist C et al: Increased human chorionic gonadotropin due to  
2203 hypogonadism after treatment of a testicular seminoma. Clin Chem 2007; **53**: 1560.  
2204
- 2205 35. Amin MB, Greene FL, Edge SB et al: The eighth edition ajcc cancer staging manual: Continuing to  
2206 build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA  
2207 Cancer J Clin 2017; **67** 93.  
2208
- 2209 36. Siegel RL, KD M and Jemal A: Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018; **68** 7.  
2210
- 2211 37. Bosl GJ, Vogelzang NJ, Goldman A et al: Impact of delay in diagnosis on clinical stage of testicular  
2212 cancer. Lancet 1981; **2**: 970.  
2213
- 2214 38. Moul JW, Paulson DF, Dodge RK et al: Delay in diagnosis and survival in testicular cancer: Impact  
2215 of effective therapy and changes during 18 years. J Urol 1990; **143**: 520.  
2216

- 2217 39. Javadpour N, McIntire KR and Waldmann TA: Human chorionic gonadotropin (hcg) and alpha-  
2218 fetoprotein (afp) in sera and tumor cells of patients with testicular seminoma: A prospective  
2219 study. *Cancer* 1978; **42**: 2768.  
2220
- 2221 40. Williams DHT, Karpman E, Sander JC et al: Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J*  
2222 *Urol* 2009; **181**: 736.  
2223
- 2224 41. Bokemeyer C, Berger CC, Kuczyk MA et al: Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy  
2225 for testicular cancer. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 2923.  
2226
- 2227 42. Howell SJ and Shalet SM: Spermatogenesis after cancer treatment: Damage and recovery. *J Natl*  
2228 *Cancer Inst Monogr* 2005; : 12.  
2229
- 2230 43. Lieng H, Chung P, Lam T et al: Testicular seminoma: Scattered radiation dose to the contralateral  
2231 testis in the modern era. *Pract Radiat Oncol* 2018; **8**: e57.  
2232
- 2233 44. Fossa SD, Horwich A, Russell JM et al: Optimal planning target volume for stage i testicular  
2234 seminoma: A medical research council randomized trial. Medical research council testicular  
2235 tumor working group. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 1146.  
2236
- 2237 45. Foster RS, McNulty A, Rubin LR et al: The fertility of patients with clinical stage i testis cancer  
2238 managed by nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 1994; **152**: 1139.  
2239
- 2240 46. Jewett MA, Kong YS, Goldberg SD et al: Retroperitoneal lymphadenectomy for testis tumor with  
2241 nerve sparing for ejaculation. *J Urol* 1988; **139**: 1220.  
2242
- 2243 47. Narayan P, Lange PH and Fraley EE: Ejaculation and fertility after extended retroperitoneal  
2244 lymph node dissection for testicular cancer. *J Urol* 1982; **127**: 685.  
2245
- 2246 48. Haugnes HS, Bosl GJ, Boer H et al: Long-term and late effects of germ cell testicular cancer  
2247 treatment and implications for follow-up. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 3752.  
2248
- 2249 49. Kerns SL, Fung C, Monahan PO et al: Cumulative burden of morbidity among testicular cancer  
2250 survivors after standard cisplatin-based chemotherapy: A multi-institutional study. *J Clin Oncol*  
2251 2018; **36**: 1505.  
2252
- 2253 50. Sprauten M, Brydoy M, Haugnes HS et al: Longitudinal serum testosterone, luteinizing hormone,  
2254 and follicle-stimulating hormone levels in a population-based sample of long-term testicular  
2255 cancer survivors. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 571.  
2256
- 2257 51. Dogra VS, Gottlieb RH, Oka M et al: Sonography of the scrotum. *Radiology* 2003; **227**: 18.



- 2258
- 2259 52. Rifkin MD, Kurtz AB, Pasto ME et al: Diagnostic capabilities of high-resolution scrotal  
2260 ultrasonography: Prospective evaluation. J Ultrasound Med 1985; **4**: 13.  
2261
- 2262 53. Kim W, Rosen MA, Langer JE et al: Us mr imaging correlation in pathologic conditions of the  
2263 scrotum. Radiographics 2007; **27**: 1239.  
2264
- 2265 54. Balzer BL and UlbrightTM: Spontaneous regression of testicular germ cell tumors: An analysis of  
2266 42 cases. Am J Surg Pathol 2006; **30**: 858.  
2267
- 2268 55. Winter TC, Kim B, Lowrance WT et al: Testicular microlithiasis: What should you recommend?  
2269 AJR Am J Roentgenol 2016; **206**: 1164.  
2270
- 2271 56. Wang T, Liu L, Luo J et al: A meta-analysis of the relationship between testicular microlithiasis  
2272 and incidence of testicular cancer. Urol J 2015; **12**: 2057.  
2273
- 2274 57. DeCastro BJ, Peterson AC and Costabile RA: A 5-year followup study of asymptomatic men with  
2275 testicular microlithiasis. J Urol 2008; **179**: 1420.  
2276
- 2277 58. Tan IB, Ang KK, Ching BC et al: Testicular microlithiasis predicts concurrent testicular germ cell  
2278 tumors and intratubular germ cell neoplasia of unclassified type in adults: A meta-analysis and  
2279 systematic review. Cancer 2010; **116**: 4520.  
2280
- 2281 59. Albers P, Albrecht W, Algaba F et al: Guidelines on testicular cancer: 2015 update. Eur Urol 2015;  
2282 **68**: 1054.  
2283
- 2284 60. Manganaro L, Saldari M, Pozza C et al: Dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted mr  
2285 imaging in the characterization of small, non-palpable solid testicular tumors. Eur Radiol 2018;  
2286 **28**: 554.  
2287
- 2288 61. Tsili AC, Ntorkou A, Astrakas L et al: Magnetic resonance diffusion tensor imaging of the testis:  
2289 Preliminary observations. Eur J Radiol 2017; **95**: 265.  
2290
- 2291 62. El Sanharawi I, Correas JM, Glas L et al: Non-palpable incidentally found testicular tumors:  
2292 Differentiation between benign, malignant, and burned-out tumors using dynamic contrast-  
2293 enhanced mri. Eur J Radiol 2016; **85**: 2072.  
2294
- 2295 63. Algebally AM, Tantawy HI and Yousef RRH: Value of diffusion weighted magnetic resonance  
2296 imaging in diagnosis and characterization of scrotal abnormalities. Egyptian Journal of Radiology  
2297 and Nuclear Medicine 2014; **45**: 949.  
2298

- 2299 64. Sonmez G, Sivrioglu AK, Velioglu M et al: Optimized imaging techniques for testicular masses:  
2300 Fast and with high accuracy. *Wien Klin Wochenschr* 2012; **124**: 704.  
2301
- 2302 65. Tsili AC, Argyropoulou MI, Giannakis D et al: Mri in the characterization and local staging of  
2303 testicular neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 2010; **194**: 682.  
2304
- 2305 66. Andipa E, Liberopoulos K and Asvestis C: Magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation  
2306 of penile and testicular masses. *World J Urol* 2004; **22**: 382.  
2307
- 2308 67. Oyen R, Verellen S, Drochmans A et al: Value of mri in the diagnosis and staging of testicular  
2309 tumors. *J Belge Radiol* 1993; **76**: 84.  
2310
- 2311 68. Johnson JO, Mattrey RF and Phillipson J: Differentiation of seminomatous from  
2312 nonseminomatous testicular tumors with mr imaging. *American Journal of Roentgenology* 1990;  
2313 **154**: 539.  
2314
- 2315 69. Pierorazio PM, Patel HD, Cheaib J et al: Staging and management of early-stage testicular  
2316 cancer. Unpublished systematic review. Prepared by the Johns Hopkins University Evidence-  
2317 based Practice Center for the American Urological Association Education and Research, Inc. 2018;  
2318
- 2319 70. Woldrich JM, Im RD, Hughes-Cassidy FM et al: Magnetic resonance imaging for intratesticular  
2320 and extratesticular scrotal lesions. *Can J Urol* 2013; **20**: 6855.  
2321
- 2322 71. Rice KR, Cary CK, Masterson TA et al: *Campbell-walsh urology: Surgery of testicular tumors*, 11  
2323 ed, 2016.  
2324
- 2325 72. Nord C, Bjoro T, Ellingsen D et al: Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after  
2326 treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol* 2003; **44**: 322.  
2327
- 2328 73. Clifford TG, Burg ML, Hu B et al: Satisfaction with testicular prosthesis after radical orchiectomy.  
2329 *Urology* 2018; **114**: 128.  
2330
- 2331 74. Dieckmann KP, Anheuser P, Schmidt S et al: Testicular prostheses in patients with testicular  
2332 cancer - acceptance rate and patient satisfaction. *BMC Urol* 2015; **15**: 16.  
2333
- 2334 75. Nichols PE, Harris KT, Brant A et al: Patient decision-making and predictors of genital satisfaction  
2335 associated with testicular prostheses after radical orchiectomy: A questionnaire-based study of  
2336 men with germ cell tumors of the testicle. *Urology* 2018;  
2337
- 2338 76. Yossepowitch O, Aviv D, Wainchwaig L et al: Testicular prostheses for testis cancer survivors:  
2339 Patient perspectives and predictors of long-term satisfaction. *J Urol* 2011; **186**: 2249.

- 2340
- 2341 77. Muller T, Gozzi C, Akkad T et al: Management of incidental impalpable intratesticular masses of  
2342 < or = 5 mm in diameter. BJU Int 2006; **98**: 1001.  
2343
- 2344 78. Rolle L, Tamagnone A, Destefanis P et al: Microsurgical "testis-sparing" surgery for nonpalpable  
2345 hypoechoic testicular lesions. Urology 2006; **68**: 381.  
2346
- 2347 79. Rowland R: Management of nonpalpable testicular tumor: Sheynkin yr, sukkarieh t, lipke m,  
2348 cohen hl, schulsinger da, department of urology, health science center, state university of new  
2349 york at stony brook, stony brook, ny. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations  
2350 2005; **23**: 139.  
2351
- 2352 80. Shilo Y, Zisman A, Lindner A et al: The predominance of benign histology in small testicular  
2353 masses. Urol Oncol 2012; **30**: 719.  
2354
- 2355 81. Harari SE, Sassoon DJ, Priemer DS et al: Testicular cancer: The usage of central review for  
2356 pathology diagnosis of orchiectomy specimens. Urol Oncol 2017; **35**: 605.e9.  
2357
- 2358 82. Bojanic N, Bumbasirevic U, Bojanic G et al: Testis sparing surgery for treatment of small  
2359 testicular lesions: Is it feasible even in germ cell tumors? J Surg Oncol 2017; **115**: 287.  
2360
- 2361 83. Bojanic N, Bumbasirevic U, Vukovic I et al: Testis sparing surgery in the treatment of bilateral  
2362 testicular germ cell tumors and solitary testicle tumors: A single institution experience. J Surg  
2363 Oncol 2015; **111**: 226.  
2364
- 2365 84. Leonhartsberger N, Pichler R, Stoehr B et al: Organ preservation technique without ischemia in  
2366 patients with testicular tumor. Urology 2014; **83**: 1107.  
2367
- 2368 85. Ferretti L, Sargos P, Gross-Goupil M et al: Testicular-sparing surgery for bilateral or monorchide  
2369 testicular tumours: A multicenter study of long-term oncological and functional results. BJU Int  
2370 2014; **114**: 860.  
2371
- 2372 86. Lawrentschuk N, Zuniga A, Grabowksi AC et al: Partial orchiectomy for presumed malignancy in  
2373 patients with a solitary testis due to a prior germ cell tumor: A large north american experience.  
2374 J Urol 2011; **185**: 508.  
2375
- 2376 87. Kazem I and Danella JF: Organ preservation for the treatment of contralateral testicular  
2377 seminoma. Radiother Oncol 1999; **53**: 45.  
2378
- 2379 88. Weissbach L: Organ preserving surgery of malignant germ cell tumors. J Urol 1995; **153**: 90.  
2380

- 2381 89. Heidenreich A, Bonfig R, Derschum W et al: A conservative approach to bilateral testicular germ  
2382 cell tumors. J Urol 1995; **153**: 10.  
2383
- 2384 90. Dell'Atti L: Efficacy of ultrasound-guided testicle-sparing surgery for small testicular masses. J  
2385 Ultrasound 2016; **19**: 29.  
2386
- 2387 91. Heidenreich A, Weissbach L, Holtl W et al: Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor  
2388 of the testis. J Urol 2001; **166**: 2161.  
2389
- 2390 92. von der Maase H, Giwercman A, Muller J et al: Management of carcinoma-in-situ of the testis.  
2391 Int J Androl 1987; **10**: 209.  
2392
- 2393 93. Schulze C and Holstein AF: On the histology of human seminoma: Development of the solid  
2394 tumor from intratubular seminoma cells. Cancer 1977; **39**: 1090.  
2395
- 2396 94. Pryor JP, Cameron KM, Chilton CP et al: Carcinoma in situ in testicular biopsies from men  
2397 presenting with infertility. Br J Urol 1983; **55**: 780.  
2398
- 2399 95. von der Maase H, Rorth M, Walbom-Jorgensen S et al: Carcinoma in situ of contralateral testis in  
2400 patients with testicular germ cell cancer: Study of 27 cases in 500 patients. Br Med J (Clin Res  
2401 Ed) 1986; **293**: 1398.  
2402
- 2403 96. Zequi Sde C, da Costa WH, Santana TB et al: Bilateral testicular germ cell tumors: A systematic  
2404 review. BJU Int 2012; **110**: 1102.  
2405
- 2406 97. Kopp RP, Chevinsky M, Bernstein M et al: Bilateral testicular germ cell tumors in the era of  
2407 multimodal therapy. Urology 2017; **103**: 154.  
2408
- 2409 98. Harland SJ, Cook PA, Fossa SD et al: Intratubular germ cell neoplasia of the contralateral testis in  
2410 testicular cancer: Defining a high risk group. J Urol 1998; **160**: 1353.  
2411
- 2412 99. Dieckmann KP and Loy V: The value of the biopsy of the contralateral testis in patients with  
2413 testicular germ cell cancer: The recent german experience. APMIS 1998; **106**: 13.  
2414
- 2415 100. Kier MG, Lauritsen J, Almstrup K et al: Screening for carcinoma in situ in the contralateral testicle  
2416 in patients with testicular cancer: A population-based study. Ann Oncol 2015; **26**: 737.  
2417
- 2418 101. Dieckmann KP, Wilken S, Loy V et al: Treatment of testicular intraepithelial neoplasia  
2419 (intratubular germ cell neoplasia unspecified) with local radiotherapy or with platinum-based  
2420 chemotherapy: A survey of the german testicular cancer study group. Ann Oncol 2013; **24**:  
2421 1332.

- 2422
- 2423 102. Petersen PM, Giwercman A, Daugaard G et al: Effect of graded testicular doses of radiotherapy  
2424 in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis. J Clin Oncol 2002; **20**: 1537.  
2425
- 2426 103. Bang AK, Petersen JH, Petersen PM et al: Testosterone production is better preserved after 16  
2427 than 20 gray irradiation treatment against testicular carcinoma in situ cells. Int J Radiat Oncol  
2428 Biol Phys 2009; **75**: 672.  
2429
- 2430 104. Dieckmann KP and Loy V: Intratesticular effects of cisplatin-based chemotherapy. Eur Urol 1995;  
2431 **28**: 25.  
2432
- 2433 105. Mumperow E, Lauke H, Holstein AF et al: Further practical experiences in the recognition and  
2434 management of carcinoma in situ of the testis. Urol Int 1992; **48**: 162.  
2435
- 2436 106. Dieckmann KP, Besserer A and Loy V: Low-dose radiation therapy for testicular intraepithelial  
2437 neoplasia. J Cancer Res Clin Oncol 1993; **119**: 355.  
2438
- 2439 107. Kleinschmidt K, Dieckmann KP, Georgiew A et al: Chemotherapy is of limited efficacy in the  
2440 control of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell  
2441 cancer. Oncology 2009; **77**: 33.  
2442
- 2443 108. International germ cell consensus classification: A prognostic factor-based staging system for  
2444 metastatic germ cell cancers. International germ cell cancer collaborative group. J Clin Oncol  
2445 1997; **15**: 594.  
2446
- 2447 109. Hanna NH and Einhorn LH: Testicular cancer - discoveries and updates. N Engl J Med 2014; **371**:  
2448 2005.  
2449
- 2450 110. Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J et al: Medical treatment of advanced testicular cancer. Jama  
2451 2008; **299**: 672.  
2452
- 2453 111. Cheng L, Albers P, Berney DM et al: Testicular cancer: Nat Rev Dis Primers 2018; **4**: 29.  
2454
- 2455 112. Gilligan T, Lin DW, Aggarwal R et al: Testicular cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in  
2456 Oncology. 2019: 73.  
2457
- 2458 113. Frazier AL, Hale JP, Rodriguez-Galindo C et al: Revised risk classification for pediatric extracranial  
2459 germ cell tumors based on 25 years of clinical trial data from the united kingdom and united  
2460 states. J Clin Oncol 2015; **33**: 195.  
2461

- 2462 114. Shaikh F, Cullen JW, Olson TA et al: Reduced and compressed cisplatin-based chemotherapy in  
2463 children and adolescents with intermediate-risk extracranial malignant germ cell tumors: A  
2464 report from the children's oncology group. J Clin Oncol 2017; **35**: 1203.  
2465
- 2466 115. de Wit M, Brenner W, Hartmann M et al: [18f] -fdg-pet in clinical stage i / ii non-seminomatous  
2467 germ cell tumors: Results of the german multicenter trial. Ann Oncol 2008; **19**: 1619.  
2468
- 2469 116. Bussar-Maatz R and Weissbach L: Retroperitoneal lymph node staging of testicular tumors. Tnm  
2470 study group. Br J Urol 1993; **72**: 234.  
2471
- 2472 117. Pizzocaro G, Nicolai N, Salvioni R et al: Comparison between clinical and pathological staging in  
2473 low stage nonseminomatous germ cell testicular tumors. J Urol 1992; **148**: 76.  
2474
- 2475 118. Fernandez EB, Moul JW, Foley JP et al: Retroperitoneal imaging with third and fourth generation  
2476 computed axial tomography in clinical stage i nonseminomatous germ cell tumors. Urology  
2477 1994; **44**: 548.  
2478
- 2479 119. Leibovitch L, Foster RS, Kopecky KK et al: Improved accuracy of computerized tomography based  
2480 clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of  
2481 retroperitoneal lymph nodes. J Urol 1995; **154**: 1759.  
2482
- 2483 120. Hilton S, Herr HW, Teitcher JB et al: Ct detection of retroperitoneal lymph node metastases in  
2484 patients with clinical stage 1 testicular nonseminomatous germ cell cancer: Assessment of size  
2485 and distribution criteria. American Journal of Roentgenology 1997; **169**: 521.  
2486
- 2487 121. Sohaib SA, Koh DM, Barbachano Y et al: Prospective assessment of mri for imaging  
2488 retroperitoneal metastases from testicular germ cell tumors. Clin Radiol 2009; **64**: 362.  
2489
- 2490 122. Chen J and Daneshmand S: Modern management of testicular cancer. Cancer Treat Res 2018;  
2491 **175**: 273.  
2492
- 2493 123. White PM, Adamson DJA, Howard GCW et al: Imaging of the thorax in the management of germ  
2494 cell testicular tumors. Clin Radiol 1999; **54**: 207.  
2495
- 2496 124. Horan G, Rafique A, Robson J et al: Ct of the chest can hinder the management of seminoma of  
2497 the testis; it detects irrelevant abnormalities. Br J Cancer 2007; **96**: 882.  
2498
- 2499 125. Fernandez EB, Colon E, McLeod DG et al: Efficacy of radiographic chest imaging in patients with  
2500 testicular cancer. Urology 1994; **44**: 243.  
2501

2502 126. Ambrosini V, Zucchini G, Nicolini S et al: 18f-fdg pet / ct impact on testicular tumors clinical  
2503 management. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; **41**: 668.  
2504

2505 127. Hain SF, O'Doherty MJ, Timothy AR et al: Fluorodeoxyglucose pet in the initial staging of germ  
2506 cell tumors. *Eur J Nucl Med* 2000; **27**: 590.  
2507

2508 128. Spermon JR, De Geus-Oei LF, Kiemeney LA et al: The role of (18) fluoro-2-deoxyglucose positron  
2509 emission tomography in initial staging and re-staging after chemotherapy for testicular germ cell  
2510 tumors. *BJU Int* 2002; **89**: 549.  
2511

2512 129. Stephenson AJ and Gilligan T: Neoplasms of the testis (in cambell-walsh urology, 11th edition),  
2513 p. 784, 2015.  
2514

2515 130. Schrader AJ, Ohlmann CH, Rossmannith S et al: Impact of evidence-based interdisciplinary  
2516 guidelines on testis cancer management. *Cancer* 2006; **106**: 313.  
2517

2518 131. Delaney RJ, Sayers CD, Walker MA et al: The continued value of central histopathological review  
2519 of testicular tumors. *Histopathology* 2005; **47**: 166.  
2520

2521 132. Read AH, Mead GM and Theaker JM: The continued value of central histopathological review of  
2522 testicular tumors before treatment. *BJU Int* 1999; **84**: 75.  
2523

2524 133. Purshouse K, Watson RA, Church DN et al: Value of supraregional multidisciplinary review for  
2525 the contemporary management of testicular tumors. *Clin Genitourin Cancer* 2017; **15**: 152.  
2526

2527 134. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G et al: Risk-adapted treatment in clinical stage i  
2528 nonseminomatous germ cell testicular cancer: The swenoteca management program. *J Clin  
2529 Oncol* 2009; **27**: 2122.  
2530

2531 135. Kollmannsberger C, Tyldesley S, Moore C et al: Evolution in management of testicular  
2532 seminoma: Population-based outcomes with selective utilization of active therapies. *Ann Oncol*  
2533 2011; **22**: 808.  
2534

2535 136. Daneshmand S and Hugen C: Early-stage (stage i) seminoma. In: Evidence - based urology.  
2536 Edited by P. Dahm and R. Dmochowski, 2018.  
2537

2538 137. Dieckmann KP, Dralle-Filiz I, Matthies C et al: Testicular seminoma clinical stage 1: Treatment  
2539 outcome on a routine care level. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; **142**: 1599.  
2540

- 2541 138. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A et al: Management of seminomatous testicular cancer: A  
2542 binational prospective population-based study from the swedish norwegian testicular cancer  
2543 study group. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 719.  
2544
- 2545 139. Soper MS, Hastings JR, Cosmatos HA et al: Observation versus adjuvant radiation or  
2546 chemotherapy in the management of stage i seminoma: Clinical outcomes and prognostic  
2547 factors for relapse in a large us cohort. *Am J Clin Oncol* 2014; **37**: 356.  
2548
- 2549 140. Tandstad T, Ståhl O, Dahl O et al: Treatment of stage i seminoma, with one course of adjuvant  
2550 carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: A  
2551 report from the swedish and norwegian testicular cancer group (swenoteca). *Annals of Oncology*  
2552 2016; **27**: 1299.  
2553
- 2554 141. Jones WG, Fossa SD, Mead GM et al: Randomized trial of 30 versus 20 gy and in the adjuvant  
2555 treatment of stage i testicular seminoma: A report on medical research council trial te18,  
2556 european organization for the research and treatment of cancer trial 30942 (isrctn18525328). *J*  
2557 *Clin Oncol* 2005; **23**: 1200.  
2558
- 2559 142. Oliver RT, Mason MD, Mead GM et al: Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant  
2560 treatment of stage i seminoma: A randomized trial. *Lancet* 2005; **366**: 293.  
2561
- 2562 143. Horwich A, Fossa SD, Huddart R et al: Second cancer risk and mortality in men treated with  
2563 radiotherapy for stage i seminoma. *Br J Cancer* 2014; **110**: 256.  
2564
- 2565 144. Haugnes HS, Wethal T, Aass N et al: Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term  
2566 survivors of testicular cancer: A 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 4649.  
2567
- 2568 145. Brydoy M, Fossa SD, Klepp O et al: Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl*  
2569 *Cancer Inst* 2005; **97**: 1580.  
2570
- 2571 146. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ et al: Second cancers among 40,576 testicular cancer patients:  
2572 Focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005; **97**: 1354.  
2573
- 2574 147. Classen J, Dieckmann K, Bamberg M et al: Radiotherapy with 16 gy may fail to eradicate  
2575 testicular intraepithelial neoplasia: Preliminary communication of a dose-reduction trial of the  
2576 german testicular cancer study group. *Br J Cancer* 2003; **88**: 828.  
2577
- 2578 148. Garcia-del-Muro X, Maroto P, Guma J et al: Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in  
2579 the treatment of stage iia and iib testicular seminoma: A spanish germ cell cancer group study. *J*  
2580 *Clin Oncol* 2008; **26**: 5416.  
2581



- 2582 149. Fossa SD, Aass N, Winderen M et al: Long-term renal function after treatment for malignant  
2583 germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2002; **13**: 222.  
2584
- 2585 150. Rossen PB, Pedersen AF, Zachariae R et al: Health-related quality of life in long-term survivors of  
2586 testicular cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 5993.  
2587
- 2588 151. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR et al: Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in  
2589 patients with germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2003; **14**: 91.  
2590
- 2591 152. Hu B and Daneshmand S: Retroperitoneal lymph node dissection as primary treatment for  
2592 metastatic seminoma. *Adv Urol* 2018; **2018**: 7978958.  
2593
- 2594 153. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ et al: Retroperitoneal lymph node dissection for  
2595 nonseminomatous germ cell testicular cancer: Impact of patient selection factors on outcome. *J*  
2596 *Clin Oncol* 2005; **23**: 2781.  
2597
- 2598 154. Saxman SB, Nichols CR, Foster RS et al: The management of patients with clinical stage i  
2599 nonseminomatous testicular tumors and persistently elevated serologic markers. *J Urol* 1996;  
2600 **155**: 587.  
2601
- 2602 155. Davis BE, Herr HW, Fair WR et al: The management of patients with nonseminomatous germ cell  
2603 tumors of the testis with serologic disease only after orchiectomy. *J Urol* 1994; **152**: 111.  
2604
- 2605 156. Kollmannsberger C, Moore C, Chi KN et al: Non-risk-adapted surveillance for patients with stage  
2606 i nonseminomatous testicular germ-cell tumors: Diminishing treatment-related morbidity while  
2607 maintaining efficacy. *Ann Oncol* 2010; **21**: 1296.  
2608
- 2609 157. Daugaard G, Petersen PM and Rorth M: Surveillance in stage i testicular cancer. *Apms* 2003;  
2610 **111**: 76.  
2611
- 2612 158. Divrik RT, Akdogan B, Ozen H et al: Outcomes of surveillance protocol of clinical stage i  
2613 nonseminomatous germ cell tumors-is shift to risk adapted policy justified? *J Urol* 2006; **176**:  
2614 1424.  
2615
- 2616 159. Hermans BP, Sweeney CJ, Foster RS et al: Risk of systemic metastases in clinical stage i  
2617 nonseminoma germ cell testis tumor managed by retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol*  
2618 2000; **163**: 1721.  
2619
- 2620 160. Sweeney CJ, Hermans BP, Heilman DK et al: Results and outcome of retroperitoneal lymph node  
2621 dissection for clinical stage i embryonal carcinoma - predominant testis cancer. *J Clin Oncol*  
2622 2000; **18**: 358.

- 2623
- 2624 161. Ondrus D, Goncalves F, Kausitz J et al: The value of prognostic factors in the management of  
2625 stage i nonseminomatous germ cell testicular tumors (nsgctt). *Neoplasma* 1996; **43**: 195.  
2626
- 2627 162. Gumus M, Bilici A, Odabas H et al: Outcomes of surveillance versus adjuvant chemotherapy for  
2628 patients with stage ia and ib nonseminomatous testicular germ cell tumors. *World J Urol* 2017;  
2629 **35**: 1103.  
2630
- 2631 163. Al-Ahmadie HA, Carver BS, Cronin AM et al: Primary retroperitoneal lymph node dissection in  
2632 low-stage testicular germ cell tumors: A detailed pathologic study with clinical outcome analysis  
2633 with special emphasis on patients who did not receive adjuvant therapy. *Urology* 2013; **82**:  
2634 1341.  
2635
- 2636 164. Sogani PC, Perrotti M, Herr HW et al: Clinical stage i testis cancer: Long-term outcome of  
2637 patients on surveillance. *J Urol* 1998; **159**: 855.  
2638
- 2639 165. Pohar KS, Rabbani F, Bosl GJ et al: Results and outcome of retroperitoneal lymph node  
2640 dissection for clinical stage i and ii pure embryonal carcinoma of the testis. *J Urol* 2003; **170**:  
2641 1155.  
2642
- 2643 166. Sturgeon JF, Moore MJ, Kakiashvili DM et al: Non-risk-adapted surveillance in clinical stage i  
2644 nonseminomatous germ cell tumors: The princess margaret hospital's experience. *Eur Urol*  
2645 2011; **59**: 556.  
2646
- 2647 167. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G et al: Long-term follow-up after risk-adapted treatment  
2648 in clinical stage 1 (cs1) nonseminomatous germ-cell testicular cancer (nsgct) implementing  
2649 adjuvant cvb chemotherapy. A swenoteca study. *Ann Oncol* 2010; **21**: 1858.  
2650
- 2651 168. Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS et al: Surveillance for stage i nonseminoma  
2652 testicular cancer: Outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. *J Clin Oncol*  
2653 2014; **32**: 3817.  
2654
- 2655 169. Oldenburg J, Aparicio J, Beyer J et al: Personalizing, not patronizing: The case for patient  
2656 autonomy by unbiased presentation of management options in stage i testicular cancer. *Ann*  
2657 *Oncol* 2015; **26**: 833.  
2658
- 2659 170. Elwyn G, Frosch D, Thomson R et al: Shared decision making: A model for clinical practice. *J Gen*  
2660 *Intern Med* 2012; **27**: 1361.  
2661

- 2662 171. Scholl I, LaRussa A, Hahlweg P et al: Organizational- and system-level characteristics that  
2663 influence implementation of shared decision-making and strategies to address them - a scoping  
2664 review. *Implement Sci* 2018; **13**: 40.  
2665
- 2666 172. Williams N, Fleming C and Doubleday A: Patient and provider perspectives on shared decision  
2667 making: A systematic review of the peer-reviewed literature. *J Comp Eff Res* 2017; **6**: 683.  
2668
- 2669 173. Donadio AC, Motzer RJ, Bajorin DF et al: Chemotherapy for teratoma with malignant  
2670 transformation. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 4285.  
2671
- 2672 174. El Mesbahi O, Terrier-Lacombe MJ, Rebischung C et al: Chemotherapy in patients with teratoma  
2673 with malignant transformation. *Eur Urol* 2007; **51**: 1306.  
2674
- 2675 175. Ko JJ, Bernard B, Tran B et al: Conditional survival of patients with metastatic testicular germ cell  
2676 tumors treated with first-line curative therapy. *J Clin Oncol* 2016; **34**: 714.  
2677
- 2678 176. van Dijk MR, Steyerberg EW and Habbema JD: Survival of non-seminomatous germ cell cancer  
2679 patients according to the igcc classification: An update based on meta-analysis. *Eur J Cancer*  
2680 2006; **42**: 820.  
2681
- 2682 177. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS et al: Clinical stage b non-seminomatous germ cell testis  
2683 cancer: The indiana university experience (1965–1989) using routine primary retroperitoneal  
2684 lymph node dissection. *European Journal of Cancer* 1995; **31**: 1599.  
2685
- 2686 178. Richie JP and Kantoff PW: Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with stage b1  
2687 testicular cancer? *J Clin Oncol* 1991; **9**: 1393.  
2688
- 2689 179. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS et al: The role of retroperitoneal lymphadenectomy in  
2690 clinical stage b testis cancer: The indiana university experience (1965 to 1989). *J Urol* 1995; **153**:  
2691 85.  
2692
- 2693 180. Kondagunta GV and Motzer RJ: Adjuvant chemotherapy for stage ii nonseminomatous germ cell  
2694 tumors. *Urol Clin North Am* 2007; **34**: 179.  
2695
- 2696 181. Kondagunta GV and Motzer RJ: Adjuvant chemotherapy for stage ii nonseminomatous germ-cell  
2697 tumors. *Semin Urol Oncol* 2002; **20**: 239.  
2698
- 2699 182. Behnia M, Foster R, Einhorn LH et al: Adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin in pathological  
2700 stage ii non-seminomatous testicular cancer. The indiana university experience. *Eur J Cancer*  
2701 2000; **36**: 472.  
2702

- 2703 183. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH et al: Immediate adjuvant chemotherapy versus  
2704 observation with treatment at relapse in pathological stage ii testicular cancer. N Engl J Med  
2705 1987; **317**: 1433.  
2706
- 2707 184. Zaid MA, Gathirua-Mwangi WG, Fung C et al: Clinical and genetic risk factors for adverse  
2708 metabolic outcomes in north american testicular cancer survivors. J Natl Compr Canc Netw  
2709 2018; **16**: 257.  
2710
- 2711 185. Chovanec M, Abu Zaid M, Hanna N et al: Long-term toxicity of cisplatin in germ-cell tumor  
2712 survivors. Ann Oncol 2017; **28**: 2670.  
2713
- 2714 186. Fung C, Fossa SD, Williams A et al: Long-term morbidity of testicular cancer treatment. Urol Clin  
2715 North Am 2015; **42**: 393.  
2716
- 2717 187. Fung C, Sesso HD, Williams AM et al: Multi-institutional assessment of adverse health outcomes  
2718 among north american testicular cancer survivors after modern cisplatin-based chemotherapy. J  
2719 Clin Oncol 2017; **35**: 1211.  
2720
- 2721 188. Fung C, Fossa SD, Milano MT et al: Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular  
2722 nonseminoma: A population-based study. J Clin Oncol 2013; **31**: 3807.  
2723
- 2724 189. Lowrance WT, Cookson MS, Clark PE et al: Assessing retroperitoneal lymphadenectomy  
2725 experience in united states urological residency programs. J Urol 2007; **178**: 500.  
2726
- 2727 190. Woldu SL, Matulay JT, Clinton TN et al: Impact of hospital case volume on testicular cancer  
2728 outcomes and practice patterns. Urol Oncol 2018; **36**: 14.e7.  
2729
- 2730 191. Pearce SM, Golan S, Gorin MA et al: Safety and early oncologic effectiveness of primary robotic  
2731 retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer. Eur  
2732 Urol 2017; **71**: 476.  
2733
- 2734 192. Nicolai N, Tarabelloni N, Gasperoni F et al: Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection  
2735 for clinical stage i nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Safety and efficacy analyses  
2736 at a high volume center. J Urol 2018; **199**: 741.  
2737
- 2738 193. Schwen ZR, Gupta M and Pierorazio PM: A review of outcomes and technique for the robotic-  
2739 assisted laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. Adv Urol  
2740 2018; **2018**: 2146080.  
2741

- 2742 194. Weissbach L, Boedefeld EA and Horstmann-Dubral B: Surgical treatment of stage-i non-  
2743 seminomatous germ cell testis tumor. Final results of a prospective multicenter trial 1982-1987.  
2744 Testicular tumor study group. Eur Urol 1990; **17**: 97.  
2745
- 2746 195. Foster RS: Modified retroperitoneal lymphadenectomy. BJU Int 2004; **94**: 941.  
2747
- 2748 196. Eggener SE, Carver BS, Sharp DS et al: Incidence of disease outside modified retroperitoneal  
2749 lymph node dissection templates in clinical stage i or iia nonseminomatous germ cell testicular  
2750 cancer. J Urol 2007; **177**: 937.  
2751
- 2752 197. Nelson JB, Chen RN, Bishoff JT et al: Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for  
2753 clinical stage i nonseminomatous germ cell testicular tumors. Urology 1999; **54**: 1064.  
2754
- 2755 198. Albers P, Siener R, Krege S et al: Randomized phase iii trial comparing retroperitoneal lymph  
2756 node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the  
2757 adjuvant treatment of clinical stage i nonseminomatous testicular germ cell tumors: Auo trial ah  
2758 01/94 by the german testicular cancer study group. J Clin Oncol 2008; **26**: 2966.  
2759
- 2760 199. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M et al: Etoposide and cisplatin adjuvant therapy for patients  
2761 with pathologic stage ii germ cell tumors. J Clin Oncol 1995; **13**: 2700.  
2762
- 2763 200. Fraley EE, Narayan P, Vogelzang NJ et al: Surgical treatment of patients with stages i and ii  
2764 nonseminomatous testicular cancer. J Urol 1985; **134**: 70.  
2765
- 2766 201. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H et al: Rplnd or primary chemotherapy in clinical stage  
2767 iia/b nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including  
2768 quality of life assessment. Eur Urol 2000; **37**: 582.  
2769
- 2770 202. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL et al: Patterns of relapse in patients with clinical  
2771 stage i testicular cancer managed with active surveillance. J Clin Oncol 2015; **33**: 51.  
2772
- 2773 203. Cummins S, Yau T, Huddart R et al: Surveillance in stage i seminoma patients: A long-term  
2774 assessment. Eur Urol 2010; **57**: 673.  
2775
- 2776 204. von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK et al: Surveillance following orchidectomy for stage i  
2777 seminoma of the testis. Eur J Cancer 1993; **29a**: 1931.  
2778
- 2779 205. Choo R, Thomas G, Woo T et al: Long-term outcome of postorchietomy surveillance for stage i  
2780 testicular seminoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; **61**: 736.  
2781

- 2782 206. Yu HY, Madison RA, Setodji CM et al: Quality of surveillance for stage i testis cancer in the  
2783 community. J Clin Oncol 2009; **27**: 4327.  
2784
- 2785 207. Gels ME, Hoekstra HJ, Sleijfer DT et al: Detection of recurrence in patients with clinical stage i  
2786 nonseminomatous testicular germ cell tumors and consequences for further follow-up: A single-  
2787 center 10-year experience. J Clin Oncol 1995; **13**: 1188.  
2788
- 2789 208. Colls BM, Harvey VJ, Skelton L et al: Late results of surveillance of clinical stage i nonseminoma  
2790 germ cell testicular tumours: 17 years' experience in a national study in new zealand. BJU Int  
2791 1999; **83**: 76.  
2792
- 2793 209. Rustin GJ, Mead GM, Stenning SP et al: Randomized trial of two or five computed tomography  
2794 scans in the surveillance of patients with stage i nonseminomatous germ cell tumors of the  
2795 testis: Medical research council trial te08, isrctn56475197--the national cancer research  
2796 institute testis cancer clinical studies group. J Clin Oncol 2007; **25**: 1310.  
2797
- 2798 210. Azad AA, Eigel BJ, Murray RN et al: Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in  
2799 chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer patients. Eur Urol 2015; **67**:  
2800 23.  
2801
- 2802 211. Nayan M, Jewett MA, Hosni A et al: Conditional risk of relapse in surveillance for clinical stage i  
2803 testicular cancer. Eur Urol 2017; **71**: 120.  
2804
- 2805 212. Hamilton RJ, Nayan M, Anson-Cartwright L et al: Treatment of relapse of clinical stage i  
2806 nonseminomatous germ cell tumors on surveillance. J Clin Oncol 2019; : Jco1801250.  
2807
- 2808 213. Huddart RA, Norman A, Moynihan C et al: Fertility, gonadal and sexual function in survivors of  
2809 testicular cancer. Br J Cancer 2005; **93**: 200.  
2810
- 2811 214. Oldenburg J: Hypogonadism and fertility issues following primary treatment for testicular  
2812 cancer. Urol Oncol 2015; **33**: 407.  
2813
- 2814 215. Fossa SD, Gilbert E, Dores GM et al: Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. J  
2815 Natl Cancer Inst 2007; **99**: 533.  
2816
- 2817 216. Weiner AB, Pearce SM and Eggener SE: Management trends for men with early-stage  
2818 nonseminomatous germ cell tumors of the testicle: An analysis of the national cancer database.  
2819 Cancer 2017; **123**: 245.  
2820
- 2821 217. Roeleveld TA, Horenblas S, Meinhardt W et al: Surveillance can be the standard of care for stage  
2822 i nonseminomatous testicular tumors and even high risk patients. J Urol 2001; **166**: 2166.

2823

2824 218. Deng S, Calin GA, Croce CM et al: Mechanisms of microRNA deregulation in human cancer. Cell  
2825 Cycle 2008; **7**: 2643.  
2826

2827 219. Hayes J, Peruzzi PP and Lawler S: MicroRNAs in cancer: Biomarkers, functions and therapy.  
2828 Trends Mol Med 2014; **20**: 460.  
2829

2830 220. Voorhoeve PM, le Sage C, Schrier M et al: A genetic screen implicates mirna-372 and mirna-373  
2831 as oncogenes in testicular germ cell tumors. Cell 2006; **124**: 1169.  
2832

2833 221. Palmer RD, Murray MJ, Saini HK et al: Malignant germ cell tumors display common microRNA  
2834 profiles resulting in global changes in expression of messenger rna targets. Cancer Res 2010; **70**:  
2835 2911.  
2836

2837 222. Dieckmann KP, Radtke A, Spiekermann M et al: Serum levels of microRNA mir-371a-3p: A  
2838 sensitive and specific new biomarker for germ cell tumours. Eur Urol 2017; **71**: 213.  
2839

2840 223. Nappi L, B ON and S D: Circulating mir-371a-3p for the detection of low volume viable germ cell  
2841 tumor: Expanded pilot data, clinical implications and future study. J Clin Oncol 2018;  
2842

2843 224. van Agthoven T, Eijkenboom WMH and Looijenga LHJ: MicroRNA-371a-3p as informative  
2844 biomarker for the follow-up of testicular germ cell cancer patients. Cell Oncol (Dordr) 2017; **40**:  
2845 379.  
2846

2847 225. Hu B, Shah S, Shojaei S et al: Retroperitoneal lymph node dissection as first-line treatment of  
2848 node-positive seminoma. Clin Genitourin Cancer 2015; **13**: e265.  
2849

2850 226. Mezvrishvili Z and Managadze L: Retroperitoneal lymph node dissection for high-risk stage i and  
2851 stage iia seminoma. Int Urol Nephrol 2006; **38**: 615.  
2852

2853 227. Warszawski N and Schmucking M: Relapses in early-stage testicular seminoma: Radiation  
2854 therapy versus retroperitoneal lymphadenectomy. Scand J Urol Nephrol 1997; **31**: 355.  
2855

2856 228. Daneshmand S: Retroperitoneal lymph node dissection in treating patients with testicular  
2857 seminoma: National Cancer Institute (NCI) via University of Southern California, 2018.  
2858