

PROGRESOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO (TGT)

H. VILLAVICENCIO MAVRICH

Servicio de Urología. Fundación Puigvert. Barcelona.

PALABRAS CLAVE:

Tumores de testículo. Tumores germinales. Progresos germinales. Progresos terapéuticos.

KEY WORDS:

Testicular tumours. Germ cells tumours. Germ cells breakthroughs. Therapeutical breakthroughs.

Actas Urol Esp. 26 (10): 759-762, 2002

RESUMEN

Los progresos observados en los últimos años en el tratamiento de los tumores germinales de testículo han sido muy relevantes. Su influencia pronóstica resulta decisiva y traduce la progresiva apertura de la oncología a nuevos campos y tecnologías. En este artículo de revisión el autor expresa una perspectiva de futuro en el tratamiento de estos tumores germinales para incrementar todavía más las tasas de supervivencia.

Los retos terapéuticos contemplan la consideración de los factores pronósticos, la reducción de la toxicidad de los tratamientos aceptados, la incorporación de nuevas moléculas en línea prioritaria de tratamiento y la moderna aplicación de técnicas de biología molecular en su doble vertiente diagnóstica y terapéutica.

ABSTRACT

Breakthroughs seen over recent years in the management of testicle germ cell tumours have been very significant. The prognostic influence of such advances has proven to be crucial and translates the progressive opening of oncology to new fields and technologies. In his review, the author articulates a potential target in the management of these germ cells tumours to further increase survival rates. The therapeutic challenges include the consideration of prognostic factors, decreased toxicity of established therapies, addition of new molecules to first line therapy and the recent application of molecular biology techniques to both diagnostic and therapeutic aspects.

INTRODUCCIÓN

El 90% de los TGT avanzados de buen pronóstico de la clasificación de la IGCCCG (International Germ Cell Cancer Conference Group¹) se curan con el esquema de quimioterapia BEP (Bleomicina, VP16 y CDDP) de Einhorn y cols.². Sin embargo, en los pacientes de mal pronóstico,

el mismo esquema BEP proporciona menos de 50% de éxitos. Por consiguiente, los objetivos de la investigación clínica en TGT se resumen en intentar la reducción de toxicidad para pacientes con buen pronóstico dada su excelente tasa de curabilidad y aumentar la supervivencia para los casos de mal pronóstico.

REDUCIR TOXICIDAD

La correcta estadificación reduce toxicidad. Los medios de exploración disponibles (TAC) tienen una alta incidencia de falsos positivos y negativos, lo que conlleva la necesidad de costosas medidas en tiempo y/o toxicidad para compensar sus defectos. Así, cuando la orquiectomía demuestra invasión vascular (riesgo de recaída del 30-40%^{3,4}), obliga, según la escuela, a una linfadenectomía de estadiaje retroperitoneal o 2 ciclos de BEP complementario⁵. La duda diagnóstica en la evaluación de la enfermedad residual post-quimioterapia puede obligar también a cirugía de resección y/o una quimioterapia adicional. En ambos casos, la PET (Positron Emission Tomography) parece tener valor diagnóstico y pronóstico.

En *el estudio de la enfermedad residual post-quimioterapia*, la PET ha demostrado un gran valor predictivo en tumores no seminoma, discriminando fibrosis de teratoma o tumor viable, si bien su utilidad en el seminoma es más controvertida^{6,7}. En un estudio, el resultado del PET condicionó el manejo terapéutico en al menos el 50% de los pacientes⁸. Su *valor pronóstico de la afectación retroperitoneal post-orquiectomía* es el segundo campo de investigación y en el que en al menos un trabajo mostró un valor predictivo positivo del 100%⁹. Para ayudar a resolver estas cuestiones, recientemente se aprobó por la EORTC un ensayo de adyuvancia en cáncer de testículo en el que se analiza el valor discriminativo de la PET en estadio I con criterios locales de mal pronóstico.

MEJORAR SUPERVIVENCIA

Pese al éxito conseguido en el tratamiento de los tumores diseminados de células germinales, el 20% de los pacientes desgraciadamente se convierten en claros candidatos para tratamientos de investigación refractario.

En los pacientes con TGT de mal pronóstico o en los que fallan a BEP son necesarias terapéuticas más eficaces. La alternativa disponible en la actualidad consiste de quimioterapias basadas en Ifosfamida que rescatan un 10-15% de los pacientes, y regímenes de Quimioterapia a Dosis Altas que proporcionan un 20-30% de supervivientes¹⁰. Nuevos fármacos han abierto nuevas vías de tratamiento con su posible incorporación en primera línea.

Taxol (Paclitaxel)

Citostático con actividad en algunas neoplasias sólidas como el cáncer de mama, ovario y pulmón. En TGT se testó en pacientes refractarios a CDDP¹¹. En combinación con Ifosfamida y Cis-Platinum compone el régimen TIP que en ensayos fase II en pacientes previamente tratados obtuvo una tasa de respuestas completas del 77%¹². En la actualidad se está desarrollando un ensayo comparativo randomizado en el grupo de pacientes con TGT de pronóstico intermedio en que se compara BEP con una combinación de Taxol y BEP. El objetivo es superar la barrera de eficacia de BEP (70% de curaciones en este grupo) y establecer su papel en primera línea de tratamiento.

Gemcitabina

Fármaco citostático desarrollado en los últimos 6 años, con actividad en cáncer de vejiga y otros tumores sólidos. En TGT proporcionó un 22% de respuestas en pacientes con recidiva tras Quimioterapia a Dosis Altas¹³. Gemcitabina es una opción razonable como paliación y su actividad sugiere que podría ser útil en fases precoces de la enfermedad¹⁴.

Nuevos derivados del platino

El CDDP es el fármaco más activo en TGT. Sin embargo, es tóxico y su administración no es posible en situación de insuficiencia renal. También en los últimos años han surgido una serie de derivados del CDDP con posible actividad en esta neoplasia. En concreto, uno de los fármacos en activa investigación es el Oxaliplatino, fármaco útil en el tratamiento del cáncer de colon, y que, a diferencia del carboplatino, tiene sólo una resistencia cruzada parcial con el CDDP¹⁵. En ensayos fase II proporcionó un 54% de respuestas en combinación con CDDP, Ifosfamida, Bleomicina o VP16¹⁶. Un ensayo en marcha por el grupo alemán de tratamiento de TGT analiza la combinación de Gemcitabina, Oxaliplatino y Taxol en pacientes con recaídas tras tratamiento con BEP, resistentes o no a CDDP.

BIOLOGÍA MOLECULAR APLICADA AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CÉLULAS GERMINALES

La biología molecular en sus vertientes de diagnóstico y tratamiento es uno de los campos que

más se han desarrollado en la oncología general en los últimos años. El TGT, por su excelente pronóstico, se ha visto parcialmente marginado de este campo en beneficio de otras neoplasias. Los estudios citogenéticos en TGT coinciden en que los cromosomas alterados con más frecuencia son el 1 y el 12. Pero es el isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12 (i12p) la alteración más frecuente, que se puede demostrar en el 80% de los casos, así como presencia de material aberrante de este cromosoma por técnicas moleculares más avanzadas en el restante 20%^{17,18}. Si la alteración del cromosoma 12 parece necesaria en el desarrollo de los acontecimientos que desembocan en los TGT (se ha detectado su presencia incluso en CIS¹⁹) ¿podrían existir alteraciones moleculares específicas dentro de los i12 + que marquen diferencias pronósticas o terapéuticas?. El protooncogén c-kit que codifica una proteína de superficie que actúa como un receptor para el factor de crecimiento tirosín-kinasa está localizado en 12q, y se expresa en el 100% de Cis, la mayoría de seminomas y un 20% de TGT no seminomatosos, lo que sugiere un posible papel en el proceso de desdiferenciación tumoral^{20,21}. La expresión de c-kit es también diferente en TGT prepuberales y del adulto²². Su sobreexpresión tiene también valor terapéutico hoy ya que está disponible en el mercado una molécula inhibidora de c-kit o STI-571. STI demostró ya respuestas en la leucemia mieloide crónica²³ y sarcomas del estroma gastrointestinal²⁴, y se aplicará próximamente en el tratamiento de TGT refractarios a quimioterapia.

CONCLUSIONES

El cáncer de células germinales es un tumor curable, y con un pronóstico excelente. La cirugía agresiva de rescate cualquiera que sea su localización post-quimioterapia ha sido y seguirá siendo determinante para garantizar altas tasas de supervivencia, todo ello reflejo de una actividad investigadora preclínica y clínica que incrementó las tasas de supervivencia hasta el paradigma de la curación, pero por desgracia aún no en el 100% de casos. La apertura de la oncología a nuevos campos y tecnologías que ya se aplican pueden evitar la muerte de muchos pacientes jóvenes,

algunos de los cuales se han ido mencionando dentro de la exposición. El cuánto y el cómo ello influirá en una mayor excelencia clínica en el manejo de estos pacientes se apreciará en los próximos años.

REFERENCIAS

1. INTERNATIONAL GERM CELL CONSENSUS CLASSIFICATION. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 594.
2. WILLIAMS SD, BIRCH R, EINHORN LH, y cols.: Treatment of disseminated germ cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987; **316**: 1435.
3. READ G, STENNING SP, CULLEN NH, y cols.: Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. *J Clin Oncol* 1992; **10**: 1762-1768.
4. KLEPP O, OLSSON AM, HENRIKSON H, y cols.: Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis. Multivariate analysis of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 1990; **8**: 509-518.
5. CULLEN MH, STENNING SP, PARKINSON MC y cols.: Short course adjuvant chemotherapy in high risk nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 1.106.
6. GANJOO KN, CHAN RJ, SHARMA M, EINHORN LH: Positron emission tomography scans in the evaluation of postchemotherapy residual masses in patients with seminoma. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 3.457-3.460.
7. DE SANTIS M, BOKEMEYER C, BECHERER A, y cols.: Predictive impact of 2-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 3.740-3.744.
8. HAIN SF, O'DOHERTY MJ, TIMOTHY AR y cols.: Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of germ cell tumours at relapse. *Br J Cancer* 2000; **83**: 863-869.
9. HAIN SF, O'DOHERTY MJ, TIMOTHY AR y cols.: Fluorodeoxyglucose PET in the initial staging of germ cell tumours. *Eur J Nuclear Med* 2000; **27**: 590-594.
10. DODD PM, MOTZER RJ, BAJORIN DF: Poor-risk germ cell tumors. Recent developments. *Urol Clin North Am* 1998; **25**: 485-493.
11. MOTZER RJ: Paclitaxel in salvage therapy for germ cell tumors. *Semin Oncol* 1997; **24** (5 Suppl 15): 83-85.
12. MOTZER RJ, SHEINFELD J, MAZUMDAR M y cols.: Paclitaxel, Ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 2.413.
13. BOKEMEYER C, GERL A, SCHOFFSKI P y cols.: Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 512-516.

14. EINHORN LH, STENDER MJ, WILLIAMS SD: Phase II trial of gemcitabine in refractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 509-511.
15. DUNN TA, SCHMOLL HJ, GRUNWALD V y cols.: Comparative cytotoxicity of oxaliplatin and cisplatin in non-seminomatous germ cell cancer cell lines. *Invest New Drugs* 1997; **15**: 109-114.
16. SOULIE P, GARRINO C, BENSMINE MA y cols.: Antitumoral activity of oxaliplatin/cisplatin-based combination therapy in cisplatin-refractory germ cell cancer patients. *J Cancer Res & Clin Oncol* 1999; **125**: 707-711.
17. SUIJKERBUIJK RF, LOOIJENGA L, DE JONG B y cols.: Verification of isochromosome 12p and identification of other chromosome 12 aberrations in gonadal and extragonadal human germ cell tumors by bicolor double fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 1992; **63**: 8.
18. KORN WM, OIDE WEGHUIS DE, SUIJDERBUIJK RF y cols.: Detection of chromosomal DNA gains and losses in testicular germ cell tumors by comparative genomic hybridization. *Gen Chromosom Cancer* 1996; **17**: 78-87.
19. MOSTERET MMC, VAN DE POL M, OLDE WEGHUIS D y cols.: Comparative genomic hybridization of germ cell tumors of the adult testis. Confirmation of karyotypic findings and identification of a 12p-amplicon. *Cancer Genet Cytogenet* 1996; **89**: 146-152.
20. RAJPORT-DE MAYTS E, SKAKKEBAEK NE.: Expression of the c-kit protein product in carcinoma-in-situ and invasive testicular germ cell tumours. *Int J Androl* 1994; **17**: 85-92.
21. BOKEMEYER C, KUCZYK MA, DUNN T, y cols.: Expression of stem-cell factor and its receptor c-kit protein in normal testicular tissue and malignant germ-cell tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; **122**: 301.
22. CHOU PM, BARQUIN N, GUINAN P y cols.: Differential expression of p53, c-kit, and CD34 in prepubertal and postpubertal testicular germ cell tumors. *Cancer* 1997; **79**: 2.430-2.434.
23. HOCHHAUS A, KREIL S, CORBIN A y cols.: Roots of clinical resistance to STI-571 cancer therapy. *Science* 2001; **293**: 2.163.
24. BERMAN J, O'LEARY TJ.: Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Human Pathology*. 2001; **32 (6)**: 578-582.

Dr. H. Villavicencio-Mavrich
 Servicio de Urología
 Fundació Puigvert y Hospital de Sant Pau
 Cartagena, 340-350
 08025 Barcelona

(Trabajo recibido el 27 de enero de 2002)