

# UroImAgen

## Tratado de **Urología** en Imágenes

Reservados todos los derechos de los propietarios del copyright.

Prohibida la reproducción total o parcial de cualquiera de los contenidos de la obra.

© **Editores: Ángel Villar-Martín, Jesús Moreno Sierra, Jesús Salinas Casado**

© Los autores

© Editorial: LOKI & DIMAS

El contenido de esta publicación se presenta como un servicio a la profesión médica, reflejando las opiniones, conclusiones o hallazgos de los autores. Dichas opiniones, conclusiones o hallazgos no son necesariamente los de Almirall, por lo que no asume ninguna responsabilidad sobre la inclusión de los mismos en esta publicación.

**ISBN:** 978-84-940671-7-4

**Depósito legal:** M-24989-2013

Patrocinado por:



Soluciones pensando en ti

# PET-TC EN TUMORES TESTICULARES

INTRODUCCIÓN.....	3
ESTADIFICACIÓN INICIAL .....	5
MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA .....	10
• Seminomas .....	11
• Tumores no seminomatosos .....	13
• QT de rescate.....	14
SEGUIMIENTO Y DETECCIÓN DE RECURRENCIA .....	16
CONCLUSIONES.....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	21



# PET-TC EN TUMORES TESTICULARES

*Cristina Escabias del Pozo, Mónica Coronado Poggio, Rosa M<sup>a</sup> Couto Caro, Sonia Rodado Marina, M<sup>a</sup> Dolores Marín Ferrer, Irene Santos Gómez, Juan Coya Viña, Luis M. Martín Curto.*

*Servicio Medicina Nuclear. Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

## INTRODUCCIÓN

Los tumores de células germinales (TCG) son infrecuentes (menos del 1 % de los tumores malignos en el varón), pero representan la causa más común de cáncer en varones de edades comprendidas entre 15 y 35 años. En las últimas décadas, está aumentando su incidencia<sup>1</sup>.

La mayoría de los TCG se originan en los testículos, representando el 95 % del cáncer testicular. Ocasionalmente, pueden originarse en lugares extragonadales, como mediastino o retroperitoneo.

Los factores de riesgo para desarrollar un TCG incluyen: tumor testicular contralateral, criptorquidia, infertilidad e historia familiar de tumor testicular entre parientes de primer grado.

Histológicamente, los TCG se dividen en seminomatosos y no seminomatosos (TCGNS); aunque, un alto porcentaje son mixtos (debido a que presentan componente seminomatoso y no seminomatoso, siendo considerados y tratados como TCGNS). Los TCGNS suelen ser combinación de varios subtipos histológicos: carcinoma embrionario, teratoma, coriocarcinoma y tumor del saco vitelino.

La presentación habitual (hasta en el 95 % de los casos) es como una masa testicular indolora<sup>2</sup>.

Los marcadores séricos tumorales alfa-fetoproteína (AFP), gonadotropina coriónica humana (HCG) y lactato deshidrogenasa (LDH), se encuentran elevados con frecuencia, especialmente en los TCGNS, y son importantes en el diagnóstico, determinan el pronóstico y evalúan la respuesta al tratamiento.

El tratamiento fundamental de los tumores testiculares es quirúrgico, con quimioterapia (QT) o radioterapia (RT) adicional dependiendo del tipo histológico y del estadio. Los seminomas son altamente quimio y radiosensibles; en los tumores no seminomatosos, la presencia de diferentes subtipos histológicos determina el pronóstico y la actitud terapéutica. El cáncer de testículo es curable en un alto porcentaje de pacientes, incluso en casos con enfermedad avanzada, por lo que, su pronóstico global es bueno. En general, los tumores seminomatosos presentan mejor pronóstico que los no seminomatosos.

El procedimiento de imagen estándar en el estudio de los TCG es la tomografía computerizada (TC). La tomografía por emisión de positrones (PET) es una modalidad de imagen funcional que permite estudiar el comportamiento metabólico de distintos procesos biológicos mediante la utilización de una molécula análoga a la glucosa marcada con un isótopo emisor de positrones: la 2-[F-18]-2-desoxi-2-fluoro-D-glucosa (FDG). La PET-FDG aprovecha una de las características más importantes de las células tumorales: su elevado consumo de glucosa. De este modo, permite obtener estudios en los que las lesiones con elevado índice glicídico (por ejemplo, las tumorales) muestran una elevada intensidad de captación de FDG en relación a los tejidos sanos circundantes. El carácter funcional de la PET ha permitido conocer la existencia de cambios metabólicos antes de la aparición de alteraciones anatómicas, ha mostrado un gran potencial en la predicción de respuesta histopatológica a distintos tratamientos sistémicos y ha facilitado importante información pronóstica en diversos

procesos oncológicos. En los tumores testiculares, los trabajos publicados son escasos, y se centran en la monitorización terapéutica. Todavía no hay evidencia en la literatura del estudio de estos tumores con la modalidad híbrida PET/TC.

El presente trabajo pretende resumir la aportación de la PET-FDG en la estadificación, monitorización terapéutica y seguimiento de los TCG.

## ESTADIFICACIÓN INICIAL

El diagnóstico de los TCG se realiza mediante biopsia u orquiectomía. Una vez obtenido el diagnóstico, ha de realizarse el estudio de extensión, previamente a iniciar el tratamiento. Una correcta estadificación es importante, no sólo para alcanzar adecuadas tasas de curación, sino también para evitar sobretratamientos innecesarios, limitando, así, los posibles efectos adversos a largo plazo.

Las guías clínicas de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y el *European Germ Cell Cancer Consensus Group* (EGCCCG), recomiendan la estadificación TNM. Dicha clasificación es clínica e histológica, e incluye la determinación sérica de niveles de marcadores tumorales previamente a la orquiectomía<sup>3</sup>. Además, la *International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCCG) clasifica los pacientes con enfermedad metastásica en grupos de buen, intermedio y mal pronóstico, basada en la histología, localización del tumor primario y de las metástasis, así como de los niveles de marcadores tumorales. La estrategia terapéutica individual está basada en dichas clasificaciones.

La extensión del tumor primario (T) suele determinarse tras la orquiectomía radical. El estudio histológico debe determinar el tamaño del tumor y la invasión vascular y/o linfática. La extensión locorregional es, fundamentalmente, linfática (N) y refleja el origen embriológico retroperitoneal de los testículos. La diseminación se produce a través de los canales linfáticos que pasan por

el conducto inguinal acompañando al cordón espermático y los vasos testiculares ipsilaterales hasta el retroperitoneo, considerando todos estos ganglios regionales. El tamaño y número de las adenopatías, tiene implicación pronóstica. La extensión a distancia (M) suele ser linfática, seguida de pulmón, hígado, hueso y otros órganos. La extensión ganglionar, por encima del nivel del hilio renal, ocurre por extensión directa: en los seminomas, por el conducto torácico hasta el mediastino posterior; en los tumores no seminomatosos, de manera más aleatoria.

Las principales modalidades de imagen convencional empleadas en el estudio de extensión inicial son la ecografía, la Rx torácica, la TC y la resonancia magnética nuclear (RMN).

La ecografía testicular es útil como estudio previo a la cirugía y ha de emplearse, de manera obligatoria como método de *screening* de alteraciones, en el testículo contralateral. También se emplea en pacientes con enfermedad diseminada, en los que se sospecha un tumor primario testicular.

En el estudio de extensión locorregional, la TC es la técnica de imagen estándar. Interpreta los ganglios como patológicos, según su morfología y tamaño (generalmente, se consideran patológicos si son mayores de 1 cm). Atendiendo a este criterio, la TC ha demostrado una elevada tasa de falsos negativos (FN) y falsos positivos (FP). En pacientes con TCG en estadio I, aproximadamente, entre el 20-30 % de los casos con TC negativo, presentan afectación ganglionar retroperitoneal, tras la linfadenectomía y metástasis microscópicas ocultas<sup>4</sup>. La RMN también tiene la limitación de identificar enfermedad en ganglios de tamaño normal.

La modalidad de imagen más empleada en el estudio de metástasis a distancia es la TC. La RMN no es una técnica que deba emplearse de rutina, siendo útil en la valoración de lesiones "equivocas" y en la detección y caracterización de lesiones en cerebro, hígado y sistema músculo-esquelético.

La EGCCCG recomienda la realización de TC con contraste i.v. toraco-abdomino-pélvico en el estudio de extensión inicial de los TCG, excepto en aquellos pacientes con seminoma sin enfermedad retroperitoneal, en los que la Rx de tórax puede emplearse en lugar de la TC torácica para descartar enfermedad metastásica<sup>5</sup>.

Alrededor del 30 % de los TCG en estadio I progresan o recaen, y, aproximadamente, un 25 % de pacientes en estadio II, son supraestadiados por métodos de diagnóstico convencional<sup>6</sup>. Por ello, y en el intento de mejorar la estadificación inicial de los TCG, varios trabajos han estudiado el papel de la PET-FDG.

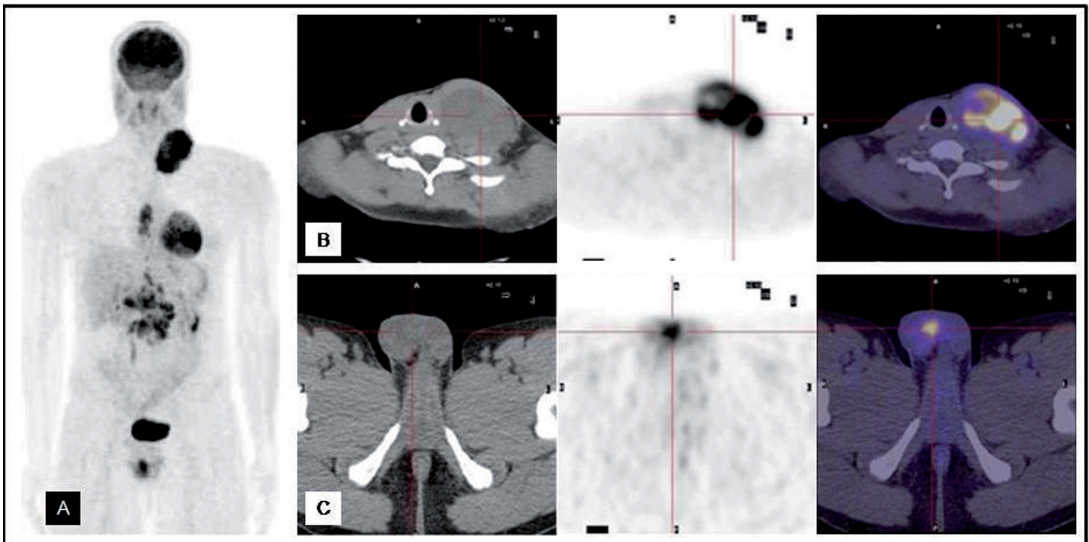
Las primeras publicaciones que estudian la utilidad de la PET-FDG en la estadificación inicial de los tumores testiculares incluyen tumores seminomatosos y no seminomatosos en distintos estadios<sup>7-11</sup>. Refieren mayor utilidad diagnóstica de la PET en los seminomas en relación a los tumores no seminomatosos, y, dentro de los no seminomatosos, en los carcinomas embrionarios y tumores mixtos con componente embrionario (**Figura 1**), los cuales presentan mayor captación de FDG, así como en aquellos casos con enfermedad avanzada: estadios IIB y mayores<sup>7</sup>.

Por otro lado, describen que las metástasis de TCG presentan una captación de FDG muy heterogénea, encontrándose valores de cuantificación de la captación mediante el *Standardized Uptake Value* (SUV) en un rango muy variable, por lo que esta medida numérica no permite diferenciar con fiabilidad las lesiones benignas de las malignas.

Los autores de estos trabajos coinciden en que una limitación de la PET-FDG es su incapacidad para diferenciar tejido normal de teratoma maduro, debido a la baja tasa de proliferación celular y metabolismo glicídico de este último. Asimismo, encuentran que la PET-FDG tiene dificultad en detectar lesiones de pequeño tamaño, y debido a esta causa de FN los autores concluyen que no puede sustituir a la linfadenectomía retroperitoneal para la estadificación<sup>7</sup>. La PET-FDG



no parece aportar valor adicional a la TC y marcadores tumorales en la estadificación inicial de TCG estadio clínico I dada su dificultad para detectar lesiones de muy pequeño tamaño, aunque podría ofrecer mayor utilidad en el estadio clínico II<sup>8,10</sup>. Algunos autores afirman que la PET-FDG puede identificar enfermedad metastásica no detectada mediante métodos de imagen convencional<sup>9</sup>, encontrando valores superiores de sensibilidad (S), valor predictivo negativo (VPN) y exactitud diagnóstica (ED) de la PET-FDG en comparación con la TC<sup>11</sup>, pero sin repercusión terapéutica.



**Figura 1.** Varón de 22 años en estudio por masa cervical izquierda con PAAF sugestiva de carcinoma indiferenciado. Se solicita PET-TC para localizar tumor primario y realizar estudio de extensión. En la imagen PET de cuerpo entero (A), se objetivan múltiples focos de incremento patológico del índice glicídico, de gran intensidad a nivel supra e infradiaphragmático, así como en región testicular derecha. En los cortes transaxiales de PET, TC e imagen de fusión, se visualiza un conglomerado adenopático en fosa clavicular izquierda (B) y una lesión en testículo derecho (C), ambos sugestivos de viabilidad tumoral. Tras confirmar mediante orquiectomía el diagnóstico de carcinoma embrionario testicular derecho, se inicia tratamiento QT.

Posteriormente, se han publicado trabajos prospectivos y ensayos clínicos que valoran la utilidad de la PET-FDG en la estadificación inicial de tumores no seminomatosos en estadio I. Lassen *et al*<sup>12</sup>, encuentran que la PET-FDG puede detectar metástasis subclínicas en pacientes con TC abdomino-pélvico normal y marcadores séricos negativos. Más recientemente, el ensayo publicado por el *Medical Research Council*<sup>13</sup> estudia si la PET-FDG es capaz de identificar metástasis ganglionares ocultas en pacientes con TCG no seminomatosos estadio I de alto riesgo (afectación linfática/vascular), candidatos a seguimiento. Sus resultados muestran que la PET-FDG puede detectar enfermedad en algunos pacientes con TC normal, pero la tasa de recaída entre los pacientes con un estudio PET negativo sigue siendo elevada, por lo que concluye que la PET-FDG no es suficientemente sensible como para identificar los pacientes con bajo riesgo de recaída.

Otro ensayo multicéntrico estudia el VPN de la PET-FDG en la estadificación inicial de tumores no seminomatosos con estadio clínico I/II<sup>14</sup>. Encuentra una especificidad (E) y valor predictivo positivo (VPP) discretamente superior de la PET-FDG frente a la TC, con mayor tasa de FN en la TC. La PET-FDG ofrece mayor utilidad en aquellos casos que presentan lesiones dudosas en TC.

En conclusión, en la estadificación inicial de TCG, ningún estudio ha demostrado un beneficio significativo de la PET-FDG en relación a la TC en combinación con marcadores tumorales. Según la EGCCCG, la PET-FDG no es una técnica recomendada de manera rutinaria en la estadificación inicial de los TCG, ya que su resultado no modifica la actitud terapéutica de los pacientes<sup>5</sup>.

## MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA

En estadios avanzados de los TCG, el tratamiento estándar es la quimioterapia basada en cisplatino. La monitorización terapéutica incluye la medida de los niveles de marcadores tumorales, al inicio de cada ciclo de QT, y la valoración radiológica, al finalizar el tratamiento. Tras la QT de primera línea, aquellos pacientes que presentan lesiones residuales pueden ser subsidiarios de cirugía si dichas lesiones contienen tumor. La predicción de la histología de las masas residuales constituye un verdadero reto diagnóstico.

Hasta el momento actual, ninguna de las técnicas radiológicas utilizadas en la valoración de las masas residuales tras el tratamiento QT (TC o RMN) ha permitido diferenciar entre: tejido tumoral viable, teratoma maduro, necrosis o fibrosis. Asimismo, los marcadores tumorales pueden llevar a error, ya que se ha encontrado tumor en pacientes con niveles normales, y al contrario, elevación de los mismos en caso de necrosis.

La PET-FDG se ha empleado en diversos estudios como método no invasivo con el objetivo de diferenciar de manera fiable la naturaleza de las masas residuales tras el tratamiento QT. Algunos estudios que incluyen pacientes con tumores seminomatosos y TCGNS<sup>10,15,16</sup>, señalan que una PET-FDG positiva tras la QT es altamente predictora de persistencia de tejido tumoral viable. Describen un mayor beneficio de la PET en la evaluación de masas residuales en tumores seminomatosos, en los que una PET negativa se correlaciona con ausencia de viabilidad tumoral y evolución clínica favorable. Sin embargo, en tumores no seminomatosos con componente de teratoma, una PET negativa no excluye totalmente la existencia de viabilidad tumoral.

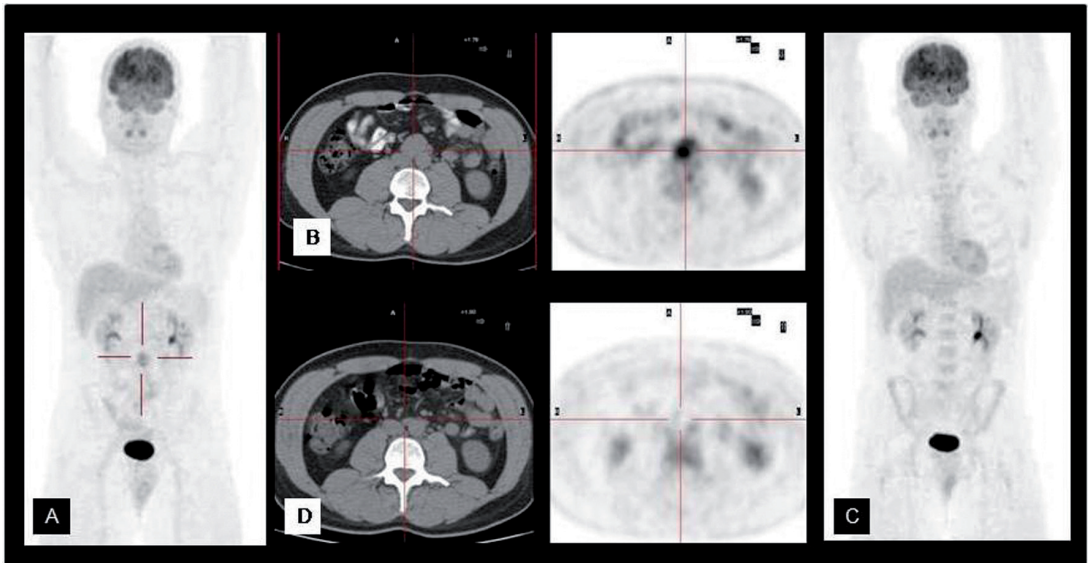
Dada la distinta patogenia y comportamiento de los TCG seminomatosos y no seminomatosos, describiremos por separado la utilidad de la PET-FDG en el manejo de cada uno de ellos.

- **Seminomas**

Aproximadamente, el 60 % de los pacientes con tumores seminomatosos en estadios avanzados presenta masas residuales tras el tratamiento QT<sup>17</sup>. Estas masas pueden contener, únicamente, fibrosis o necrosis, debido a su elevada sensibilidad a la QT y RT. Sin embargo, pueden contener tejido tumoral viable que sea responsable de la recaída, que ocurre en hasta un 10-15 % de los casos<sup>18</sup>. La probabilidad de que exista tumor residual está relacionada con el tamaño de la lesión<sup>17</sup>: se ha descrito que aquellas lesiones de tamaño  $\geq 3$  cm tienen mayor probabilidad de contener tumor viable en relación a aquellas con tamaño  $< 3$  cm.

El manejo de las masas residuales es controvertido, ya que su resección puede ser complicada y no estar exenta de complicaciones, debido a los cambios fibrosos y reacciones desmoplásicas que se producen tras el tratamiento QT. Así, algunos centros llevan a cabo la resección de aquellas lesiones mayores de 3 cm, otros recomiendan seguimiento y QT de rescate en caso de recaída o en caso de que la masa residual aumente o no disminuya de tamaño. El papel de la RT es menor, ya que no ha demostrado una mejora en la tasa de supervivencia, y podría estar reservada en aquellos casos de resección incompleta.

La PET-FDG se ha propuesto como método estándar de imagen para valorar las masas residuales en los seminomas avanzados tras el tratamiento QT de primera línea o tras la QT de rescate, ya que ha demostrado ser el mejor predictor de viabilidad tumoral<sup>19-21</sup>, especialmente si el tamaño es superior a 3 cm. Los resultados obtenidos en estos estudios muestran que una PET positiva, incluso en lesiones de pequeño tamaño, es altamente específica de tumor residual, mientras que una PET negativa excluye viabilidad tumoral con gran precisión en lesiones de tamaño  $\geq 3$  cm, por lo que, en estos casos, estaría justificada la vigilancia de las lesiones y se evitaría tratamiento quirúrgico innecesario **(Figura 2)**.



**Figura 2.** Varón de 41 años diagnosticado de seminoma testicular estadio IA, tratado con orquiectomía. Cinco años tras la cirugía, presenta recidiva retroperitoneal, visualizándose en estudio PET-TC (A y B) un incremento patológico del metabolismo de  $^{18}\text{F}$ -FDG en conglomerado adenopático retroperitoneal interaortocava de 3 cm. Transcurridos tres meses de tratamiento QT, se realiza nuevo estudio PET-TC para valorar la respuesta (C y D), en el cual, persiste una lesión milimétrica a nivel interaortocava, sin incremento patológico del índice glicídico, que sugiere carácter residual. Los hallazgos en PET-TC indican una buena respuesta terapéutica.

Es muy importante determinar el momento de realizar la PET tras el tratamiento QT para minimizar la tasa de FP. El proceso de remodelación tisular tras la QT (migración de macrófagos, reacción inflamatoria y formación de nuevo tejido) puede llevar a la captación de FDG sin existir tejido tumoral<sup>22,23</sup>. Por eso, se recomienda realizar la PET, como mínimo, 4 semanas tras finalizar el último ciclo de QT. Otras causas de FP, descritas en la literatura, han sido procesos inflamatorios granulomatosos como la sarcoidosis<sup>23</sup>.

Dado el alto valor pronóstico de la PET-FDG en pacientes con tumores seminomatosos que presentan masas residuales tras tratamiento, la ECCCG<sup>24</sup> recomienda la realización de PET-FDG en lesiones residuales mayores de 3 cm que no disminuyen de tamaño tras el tratamiento, y considera la PET-FDG como método opcional para aquellas lesiones residuales menores de 3 cm. Considera que, ante una PET negativa, no es necesario realizar ningún tratamiento sobre la masa residual, y que una PET positiva realizada, al menos, 4-6 semanas tras finalizar tratamiento, es altamente sugestiva de viabilidad tumoral.

- **Tumores no seminomatosos**

El 40 % de pacientes con TCGNS metastásicos presentan masas residuales tras completar la primera línea QT, incluso tras normalización de marcadores tumorales<sup>25</sup>. Dichas masas contienen necrosis, teratoma maduro y tejido tumoral viable en distinto porcentaje, y la diferenciación de cada uno de ellos sólo es posible tras el estudio histológico. El teratoma maduro es completamente resistente a QT, por lo que la cirugía es el único tratamiento curativo, mientras que, en aquellos pacientes que presentan fibrosis o necrosis, la cirugía no representa ningún beneficio.

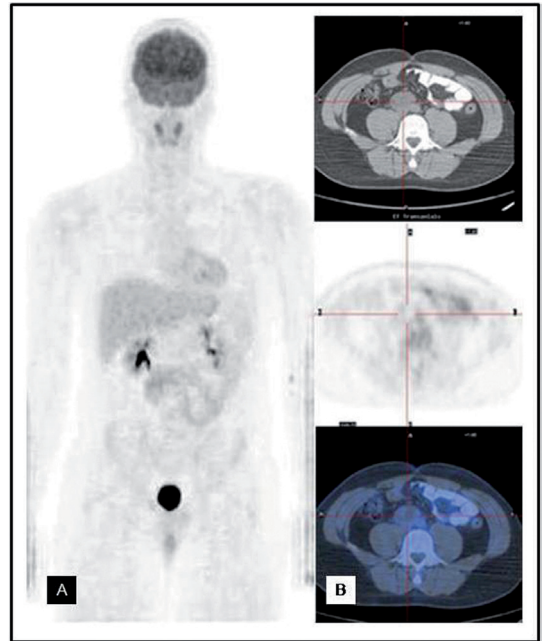
En los tumores no seminomatosos, también hay trabajos que estudian la utilidad de la PET-FDG para valorar, de modo no invasivo, la naturaleza de las masas residuales tras la QT<sup>26,27</sup>. El único que emplea la histología como *gold estándar*, encuentra presencia de tejido tumoral viable y teratoma maduro en el 55 % de las masas residuales<sup>27</sup>. Dichos estudios describen una elevada tasa de FN debido a la existencia de teratoma maduro (**Figura 3**). Concluyen que la PET-FDG no ofrece utilidad adicional a la TC para predecir la existencia de viabilidad tumoral en las masas residuales (ambas modalidades tienen una exactitud diagnóstica similar), y que la PET-FDG presenta utilidad en pacientes con múltiples masas residuales en los que la resección de todas es inviable, ayudando a elegir aquéllas con mayor probabilidad de contener tejido tumoral viable (**Figura 4**).

Dado que ninguna técnica de imagen, incluida la PET, ni ningún modelo pronóstico ha sido capaz de predecir con seguridad la histología de las masas residuales en los TCGNS, la EGCCCG recomienda la resección de todas las masas residuales en pacientes con normalización de marcadores, siempre que sea técnicamente posible. La resección de la enfermedad residual retroperitoneal debe incluir todas las áreas inicialmente afectadas. Las lesiones residuales extraperitoneales también deberían ser resecadas; únicamente, si la lesión residual retroperitoneal extirpada mostrara necrosis en su totalidad, las lesiones residuales pequeñas (1 a 1,5 cm), en otros órganos, podrían vigilarse<sup>24</sup>.

- **QT de rescate**

Los pacientes que recaen tras una primera línea de QT, basada en cisplatino, son subsidiarios de QT de rescate a altas dosis, combinada con

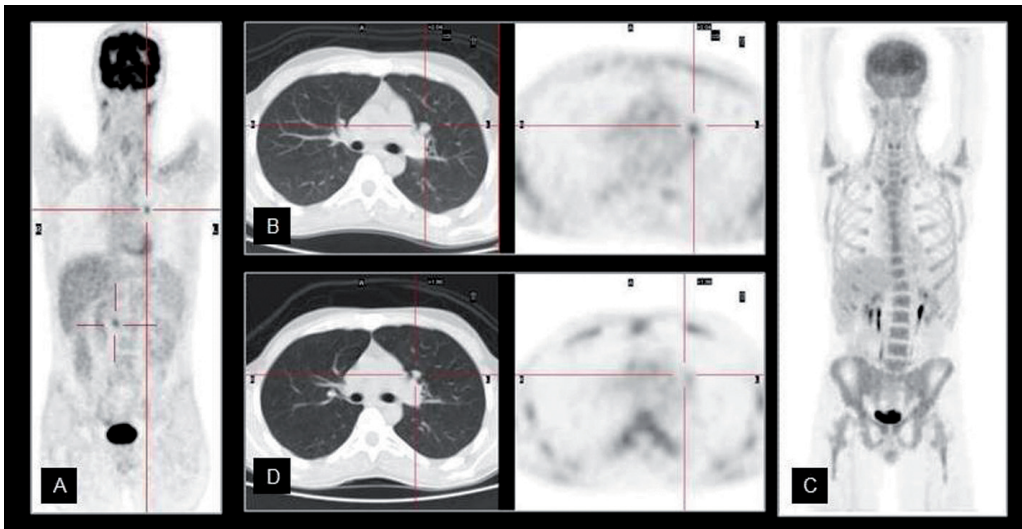
progenitores autólogos de células hematopoyéticas. Sin embargo, debido a la elevada toxicidad terapéutica, es importante poder identificar precozmente aquellos pacientes con mayor probabilidad de respuesta que podrán beneficiarse de dicha terapia. Para ello, se han desarrollado escalas que clasifican a los pacientes en pronóstico bueno, intermedio o malo<sup>28</sup>. Un estudio prospectivo<sup>29</sup>, que evalúa la capacidad de la PET-FDG en predecir la



**Figura 3.** Varón de 25 años diagnosticado de TCGNS testicular, tratado con orquiectomía y QT. Se solicita PET-TC para evaluar persistencia de enfermedad residual. La imagen PET de cuerpo entero (A) no detecta depósitos patológicos del metabolismo glicídico, objetivándose, en los cortes transaxiales a nivel abdomino-pélvico (B), una masa retroperitoneal de situación precava de 4 cm, de densidad heterogénea, con signos sugestivos de necrosis central. Tras linfadenectomía retroperitoneal se confirma la presencia de teratoma maduro.



respuesta temprana a la QT de rescate, encuentra valores de S y VPn del 100 % para la predicción de recaída, superior a los marcadores tumorales, TC y ambos conjuntamente. Los autores de este estudio señalan que la PET-FDG ofrece un valor añadido al modelo pronóstico de respuesta a la QT de rescate basado en factores clínicos, sobre todo en los grupos de riesgo bueno e intermedio. Añaden que un estudio PET positivo, previo al tratamiento de rescate, está relacionado con una evolución desfavorable, a pesar de las características clínicas, y, al contrario, un estudio PET negativo, previo al tratamiento, es altamente predictor de una evolución favorable.



**Figura 4.** Varón de 26 años diagnosticado de carcinoma germinal testicular mixto estadio III, tratado con orquiectomía y QT. El estudio PET-TC, realizado cuatro semanas tras finalizar el tratamiento (A), muestra un incremento patológico del índice glicídico en hemiabdomen derecho en relación con enfermedad ganglionar retroperitoneal, y otro en región parahiliar izquierda, que, en cortes transaxiales (B), corresponde a nódulo pulmonar en LSI de 1,2 cm no sospechado. El paciente continúa tratamiento QT y, en la PET-TC de reevaluación a los 3 meses (C y D), el nódulo pulmonar muestra evidente disminución metabólica y morfológica, sin detectarse captaciones patológicas en otras localizaciones, hallazgos expresivos de buena respuesta terapéutica. Llama la atención el marcado incremento metabólico difuso de 18F-FDG en medula ósea de carácter fisiológico, debido al antecedente de QT.



## SEGUIMIENTO Y DETECCIÓN DE RECURRENCIA

Actualmente, el 80 % de los pacientes con tumores de células germinales en estadios avanzados se curan con QT y resección quirúrgica de las masas residuales, y, cerca del 20 % de los pacientes, recaen. La mayoría de las recaídas ocurren en los 2 primeros años tras finalizar el tratamiento. La recaída tardía (después de 2 años de finalizar el tratamiento de primera línea) suele ser más quimiorresistente, lo que le confiere peor pronóstico.

Aunque el tratamiento de intensificación en la recaída es efectivo a corto plazo, los resultados a largo plazo son decepcionantes, con tasas de supervivencia no superiores al 30 %. Por ello, es importante detectar la recaída lo antes posible tras la remisión completa.

El seguimiento de los pacientes con TCG tiene el objetivo principal de detectar la recaída precoz y tardía, tratar la morbilidad asociada al tumor o secuelas postratamiento (toxicidad tardía), así como diagnosticar y prevenir segundos tumores. Un problema importante es la aparición de TCG en el testículo contralateral.

La fase de seguimiento consiste en la realización de controles periódicos que incluyen una exploración física minuciosa (con palpación del testículo contralateral), la monitorización de los marcadores tumorales en suero y las modalidades de imagen. Las técnicas de imagen estándar en el seguimiento son: la TC abdominal, la radiología simple de tórax y la ecografía testicular. Actualmente, ninguna guía propone el empleo de la PET-FDG en el seguimiento de estos pacientes. La frecuencia de los controles durante el seguimiento y el tipo de exploraciones no está claramente establecida, si bien, depende del riesgo estimado de recaída, de la estrategia terapéutica elegida y del tiempo transcurrido tras la finalización del tratamiento<sup>24</sup>. Todavía no hay estudios publicados que demuestren cuál es la pauta de seguimiento óptima en estos pacientes, salvo en los seminomas estadio I<sup>30</sup>. Algunas guías europeas proponen modelos de seguimiento dependiendo del tipo de tumor, del estadio y de la estrategia terapéutica inicial<sup>31</sup>. En general, recomiendan revisiones hasta los 5 años,

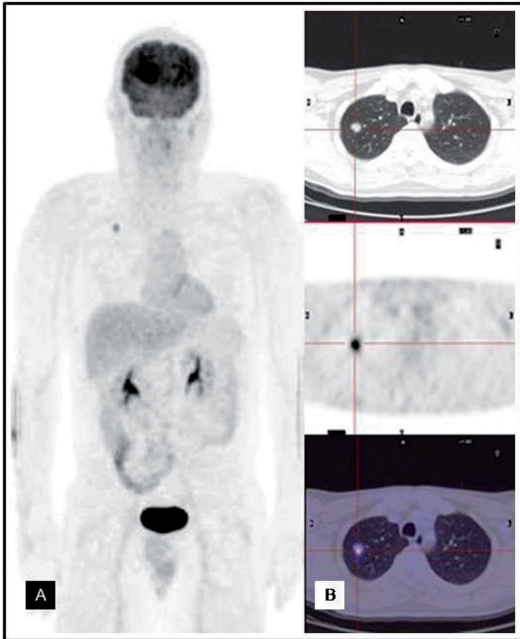
enfatisando la importancia del seguimiento estrecho en los 2 primeros años tras finalizar el tratamiento.

Los signos de recaída pueden ser la elevación de marcadores tumorales, hallazgos patológicos en TC o ambos. En cuanto a los marcadores tumorales, es importante reseñar que la HCG y la AFP se elevan en la recidiva en, aproximadamente, 2/3 de los tumores no seminomatosos y en 1/3 de los seminomas. El valor de la LDH en la detección de recaída es cuestionable. En cuanto a la TC, hay que decir que tiene importantes FN debido a la incapacidad de detectar focos de enfermedad en los ganglios linfáticos de tamaño normal y al no poder diferenciar la naturaleza de adenopatías de tamaño patológico<sup>31</sup>.

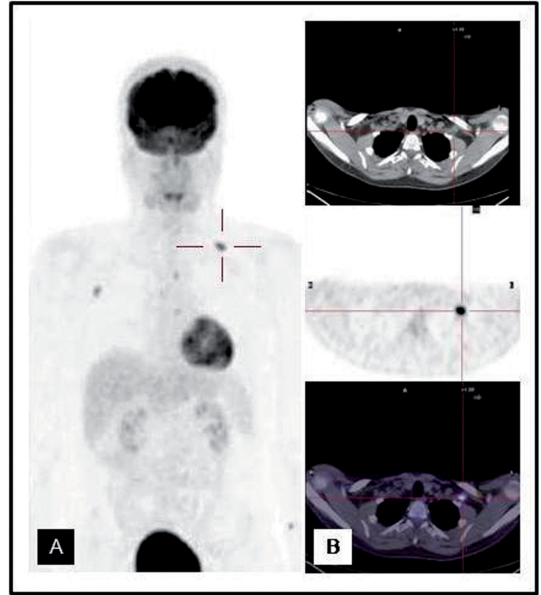
Existen algunas situaciones clínicas en las que las modalidades de imagen convencional no son concluyentes. Por ejemplo, ante elevación de marcadores tumorales sin hallazgos patológicos en la clínica / modalidades de imagen; o en aquellos casos en que, radiológicamente, aparece una lesión o crece el volumen de una lesión preexistente, sin elevación de marcadores tumorales (**Figura 5 y Figura 6**). También, en aquellos casos con elevación de marcadores tumorales y múltiples lesiones residuales que no han modificado su tamaño.

Aunque la PET-FDG parece prometedora en la solución de estas preguntas, existen pocas publicaciones que estudien la utilidad de esta técnica en la detección de recaída en pacientes con TCG<sup>32-34</sup>. Dichos estudios son retrospectivos, con escaso número de pacientes, incluyen tumores seminomatosos y no seminomatosos, así como pacientes en diferentes situaciones clínicas: pacientes con enfermedad residual tras el tratamiento y pacientes con sospecha de recaída.

Algunos autores proponen la PET-FDG como primera alternativa diagnóstica en la evaluación de pacientes con TCG tratados que presentan elevación de marcadores tumorales<sup>33,34</sup>, afirmando que una PET positiva es un marcador fiable para localizar la enfermedad (**Figura 7**).



**Figura 5.** Varón de 51 años diagnosticado de tumor testicular del seno endodérmico tratado con orquiectomía y QT. Ocho meses tras finalizar tratamiento la TC detecta un nódulo pulmonar de nueva aparición, por lo que se realiza PET-TC para caracterizar dicho nódulo y descartar enfermedad a otros niveles. En la imagen PET de cuerpo entero (A), únicamente se observa un depósito patológico del metabolismo de  $^{18}\text{F}$ -FDG de gran intensidad en hemitórax derecho, que, en los cortes transaxiales, corresponde a un nódulo pulmonar de 1,3 cm en LSD. Hallazgo sugestivo de viabilidad tumoral. Tras confirmar histológicamente la existencia de metástasis pulmonar de origen germinal, se trata quirúrgicamente.



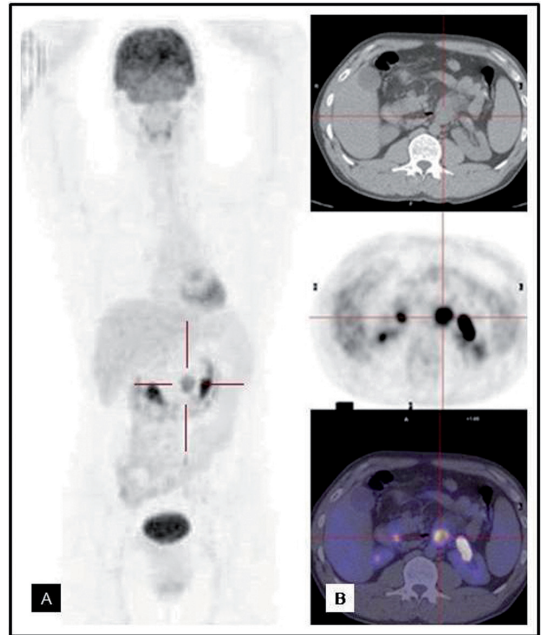
**Figura 6.** Varón de 28 años diagnosticado de seminoma testicular estadio IA, tratado con orquiectomía. En TC de control, dos años tras finalizar el tratamiento, se observan adenopatías axilares y mediastínicas de naturaleza incierta. Se solicita PET-TC para descartar recidiva. La imagen PET de cuerpo entero (A) muestra depósitos patológicos del metabolismo de  $^{18}\text{F}$ -FDG en mediastino y axila derecha, y otro no sospechado en fosa clavicular izquierda, que, en cortes transaxiales (B), se corresponde con adenopatía de 9 mm. La PAAF de dicha adenopatía confirma metástasis de origen germinal, iniciándose tratamiento QT.

Sin embargo, existen FN debido a enfermedad de muy pequeño tamaño. Algunos autores<sup>32</sup> comparan la utilidad de la PET-FDG y la TC en la valoración del retroperitoneo en el seguimiento de pacientes con TCGNS tratados. Encuentran que la PET-FDG detecta enfermedad retroperitoneal más precozmente que la TC, aunque puede ser negativa en lesiones que contienen teratoma maduro.

## CONCLUSIONES

En conclusión, la PET-FDG es una modalidad funcional complementaria a las técnicas de imagen convencional y a los marcadores tumorales en el estudio de los TCG. La PET-FDG tiene mayor utilidad diagnóstica en los seminomas en relación a los TCGNS, y, entre los TCGNS, en aquéllos con componente de carcinoma embrionario. Las limitaciones más importantes de la PET-FDG son: la dificultad para diferenciar tejido normal de teratoma maduro y para detectar lesiones de pequeño tamaño.

En el estudio de extensión inicial, la PET-FDG no se recomienda de manera rutinaria, ya que no se ha demostrado que modifique la estrategia terapéutica. Tras el tratamiento QT de



**Figura 7.** Varón de 45 años diagnosticado de TCG mixto, tratado mediante orquiectomía y QT hace varios años. Se solicita PET-TC para descartar recidiva ante elevación de marcadores tumorales. En la imagen de cuerpo entero (A), se visualiza un depósito patológico del metabolismo de  $^{18}\text{F}$ -FDG de situación medial a la pelvis renal izquierda que, en cortes transaxiales (B), corresponde a conglomerado adenopático retroperitoneal de 2,8 cm paraórtico izquierdo, sugestivo de tejido tumoral viable.

los seminomas, se recomienda la realización de PET-FDG en lesiones residuales mayores de 3 cm que no disminuyen de tamaño tras el tratamiento, y se considera método opcional para aquellas lesiones residuales menores de 3 cm. Tras el tratamiento QT de los TCGNS, no está establecida la recomendación de la PET-FDG, debido a la elevada tasa de FN por la existencia de teratoma maduro, aunque puede presentar utilidad en pacientes con múltiples masas residuales en los que la resección de todas es inviable, ayudando a elegir aquéllas con mayor probabilidad de contener tejido tumoral viable.

Durante el seguimiento de los pacientes con TCG, la PET-FDG podría utilizarse en aquellos casos con sospecha de recidiva por elevación de marcadores tumorales cuando los métodos de imagen convencional son negativos, aunque hacen falta más estudios que avalen dicha indicación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Horwich A, Shipley J, Huddart R. Testicular germ-cell cancer. *Lancet*. 2006; 367:754-765.
2. Coakley FV, Hricak H, Presti JC Jr. Imaging and management of atypical testicular masses. *Urol. Clin. North Am.* 1998; 25:375-388.
3. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th Ed. Springer; 2010; Cap.5. 65-72.
4. Fernández EB, Moul JW, Foley JP, Colon E, McLeod DG. Retroperitoneal imaging with third and fourth generation computed axial tomography in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors. *Urology*. 1994; 44:548-552.
5. Krega S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: A report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): Part I. *European Urology*. 2008; 53:478-496.
6. Horwich A, Alsanjari N, A'Hern R, Nicholls J, Dearnaley DP, Fisher C. Surveillance following orchiectomy for stage I testicular seminoma. *Br. J. Cancer*. 1992; 65:775-778.
7. Cremerius U, Wildberger JE, Borchers H, Zimny M, Jakse G, Günther RW, Buell U. Does positron emission tomography using 18-Fluoro-2-Deoxyglucose improve clinical staging of testicular cancer? Results of a study in 50 patients. *Urology*. 1999; 54:900-904.
8. Albers P, Bender H, Yilmaz H, Schoeneich G, Biersack HJ, Mueller SC. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with stage I and II testicular germ cell tumors. *Urology*. 1999; 53:808-811.
9. Hain SF, O'Doherty MJ, Timothy AR, Leslie MD, Partridge SE, Huddart RA. Fluorodeoxyglucose PET in the initial staging of germ cell tumours. *Eur. J. Nucl. Med.* 2000; 27:590-594.
10. Spermon JR, De Geus-Oei LF, Kiemeny LA, Witjes JA, Oyen WJG. The role of 18fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in initial staging and re-staging after chemotherapy for testicular germ cell tumours. *BJU Int.* 2002; 89:549-556.
11. Tsatalpas P, Beuthien-Baumann B, Kropp J, Manseck A, Tiepolt C, Hakenberg OW, et al. Diagnostic value of 18F-FDG positron emission tomography for detection and treatment control of malignant germ cell tumors. *Urol. Int.* 2002; 68:157-163.

12. Lassen U, Daugaard G, Eigved A, Hojgaard L, Damgaard K, Rorth M. Whole-body FDG-PET in patients with stage I non-seminomatous germ cell tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003; 30:396-402.
13. Huddart RA, O'Doherty MJ, Padhani A, Rustin GJ, Mead GM, Joffe JK, et al. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with high-risk, clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: preliminary report of MRC Trial TE22-The NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25:3090-3095.
14. de Wit M, Brenner W, Hartmann M, Kotzerke J, Hellwig D, Lehmann J, et al. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. *Ann. Oncol.* 2008; 19:1619-1623.
15. Pfannenberg AC, Oechsle K, Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Dohmen BM, Bares R, Hartmann JT, Vonthein R, Claussen CD. The role of [18F] FDG-PET, CT/MRI and tumor marker kinetics in the evaluation of postchemotherapy residual masses in metastatic germ cell tumors, prospects for management. *World J. Urol.* 2004; 22:132-139.
16. Johns Putra L, Lawrentschuk N, Ballok Z, Hannah A, Poon A, Tauro A, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluation of germ cell tumor after chemotherapy. *Urology.* 2004; 64:1202-1207.
17. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, et al. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14:454-460.
18. Flechon A, Bompas E, Biron P, et al. Management of post-chemotherapy residual masses in advanced seminoma. *J. Urol.* 2002; 168:1975-1979.
19. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: An update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22:1034-1039.
20. Becherer A, De Santis M, Karanikas G, Szabó M, Bokemeyer C, Dohmen BM, et al. FDG PET is superior to CT in the prediction of viable tumour in post-chemotherapy seminoma residuals. *Eur. J. Radiol.* 2004; 54:284-288.

21. De Santis M, Bokemeyer C, Becherer A, Stoiber F, Oechsle K, Kletter K, et al. Predictive impact of 2-18Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose positron emission tomography for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19:3740-3744.
22. 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; 17:3457-3460.
23. Hinz S, Schrader M, Kempkensteffen C, Bares R, Brenner W, Krege S, et al. The role of positron emission tomography in the evaluation of residual masses after chemotherapy for advanced stage seminoma. *J. Urol.* 2008; 179:936-940.
24. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bamberg M, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: A report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): Part II. *European Urology.* 2008; 53:497-513.
25. Gerl A, Clemm C, Schmeller N, et al. Sequential resection of residual abdominal and thoracic masses after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumours. *Br. J. Cancer.* 1994; 70:960-965.
26. Kollmannsberger C, Oechsle K, Dohmen BM, Pfannenberger A, Bares R, Claussen CD, et al. Prospective comparison of [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with conventional assessment by computed tomography scans and serum tumor markers for the evaluation of residual masses in patients with nonseminomatous germ cell carcinoma. *Cancer.* 2002; 94:2353-62.
27. Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, Venz S, Weissbach L, Franzius C, et al. [18F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: The German multicenter positron emission tomography study group. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26:5930-5935.
28. Beyer J, Kramar A, Mandanas R, Linkesch W, Greinix A, Droz JP, et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14(10):2638-45.
29. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Oechsle K, Dohmen BM, Pfannenberger A, Claussen CD, et al. Early prediction of treatment response to high-dose salvage chemotherapy in patients with relapsed germ cell cancer using [18F] FDG PET. *Br. J. Cancer.* 2002; 83:506-511.



30. *Martin JM, Panzarella T, Zwahlen DR, Chung P, Warde P. Evidence based guidelines for following stage I seminoma. Cancer. 2007; 109:2248-2256.*
31. *Van As NJ, Gilbert DC, Money-Kyrle J, Bloomfield D, Beesley S, Dearnaley DP et al. Evidence-based pragmatic guidelines for the follow-up of testicular cancer: optimising the detection of relapse. Br. J. Cancer. 2008; 98:1894-1902.*
32. *Sánchez D, Zudaire JJ, Fernández JM, López J, Arocena J, Sanz G, et al. 18F-fluoro-2-deoxyglucose-positron emission tomography in the evaluation of nonseminomatous germ cell tumours at relapse. BJU Int. 2002; 89:912-916.*
33. *Hain SF, O'Doherty MJ, Timothy AR, Leslie MD, Harper PG, Huddart RA. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of germ cell tumours at relapse. Br. J. Cancer. 2000; 83:863-869.*
34. *Mazelin P, Lumbroso J, Theodore C, Foehrenbach H, Merlet P, Syrota A. Fluorodeoxyglucose (FDO) positron emission tomography (PET) in testicular germ cell tumors in adults: preliminary French clinical evaluation, development of the technique and its clinical applications. Prog. Urol. 2000; 10:1190-1199.*

Patrocinado por:



Soluciones pensando en ti