



<https://doi.org/10.15446/cr.v11.120492>

RADIOCIRUGÍA COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EN LA RECAÍDA TARDÍA DE UN TUMOR TESTICULAR NO SEMINOMATOSO. REPORTE DE CASO

Palabras clave: Radioterapia; Tumor De Células Germinales;
Recaída; Tratamiento

Keywords: Radiotherapy; Germ Cell Tumor; Relapse; Treatment

Valeria del Pilar Goyeneche-Medina

Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá
- Facultad de Medicina - Especialidad en Urología
- Bogotá D.C. - Colombia

Rodolfo Varela-Ramírez

Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá
- Facultad de Medicina - Especialidad en Urología
- Bogotá D.C. - Colombia.
Instituto Nacional de Cancerología -
Unidad de Urología Oncológica
- Bogotá D.C. - Colombia

Correspondencia

Valeria del Pilar Goyeneche-Medina. Especialidad en
Urología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional
de Colombia. Bogotá D.C. Colombia.
Correo electrónico: valeriagoyenechmd@gmail.com

RESUMEN

Introducción. La recaída tardía de tumores testiculares de células germinales no seminomatosos (TTCGNS) es una entidad poco frecuente. Su tratamiento estándar involucra cirugía y quimioterapia; sin embargo, en algunos casos en los que la enfermedad es irresecable, hay toxicidad acumulada o el paciente se niega a recibir tratamientos invasivos, la radioterapia se considera una alternativa terapéutica.

Presentación del caso. Hombre de 54 años con antecedente de TTCGNS en estadio IIA tratado con orquitectomía radical y 2 ciclos de BEP (bleomicina, etopósido, cisplatino) con adecuado control de su enfermedad, en quien 25 años después de este tratamiento se identificaron dos lesiones retroperitoneales y aumento en los niveles de alfa feto proteína (AFP). Se inició quimioterapia de rescate con EP (cisplatino, etopósido), pero esta tuvo que suspenderse por toxicidad cardiovascular, por lo cual se optó por radiocirugía con dosis de 45Gy en 6 fracciones, obteniéndose una respuesta favorable con control negativo de los marcadores tumorales (AFP, HCG y LDH) y reducción del tamaño de una de las lesiones.

Conclusiones. Este caso resalta la necesidad de establecer protocolos de seguimiento rigurosos y personalizados a largo plazo en pacientes con TTCGNS debido al riesgo de recaídas tardías, incluso décadas después del tratamiento inicial. La radiocirugía se presenta como una opción terapéutica efectiva en estos escenarios.

ABSTRACT

Introduction: Late relapse of nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT) is a rare entity. Standard treatment involves surgery and chemotherapy; however, in some cases in which the disease is unresectable, accumulated toxicity occurs or the patient refuses to receive invasive treatments, so radiotherapy is considered as a therapeutic alternative.

Case presentation: A 54-year-old man with a history of stage IIA NSGCT treated with radical orchectomy and 2 cycles of BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) with adequate control of the disease, presented with two retroperitoneal lesions and increased levels of alpha-fetoprotein (AFP) 25 years after this treatment. Rescue chemotherapy with EP (etoposide, cisplatin) was started, but it had to be suspended due to cardiovascular toxicity. Consequently, radiosurgery was decided upon with a dose of 45Gy in 6 fractions, obtaining a favorable response with negative control of tumor markers (AFP, hCG, and LDH) and a reduction in the size of one of the lesions.

Conclusions: This case emphasizes the need to establish rigorous and personalized long-term follow-up protocols in patients with NSGCT due to the risk of late relapses, even decades after initial treatment. Radiosurgery is considered an effective therapeutic option in these scenarios.

INTRODUCCIÓN

La recaída tardía de los tumores testiculares de células germinales no seminomatosos (TTCGNS) se define como la recurrencia de la enfermedad más de 2 años después del tratamiento inicial (1). Este tipo de recaídas son poco frecuentes, con una incidencia del 2-3% (1), lo que dificulta su diagnóstico y seguimiento.

Pueden identificarse por la elevación de los niveles de alfafetoproteína (AFP) (1) y el retroperitoneo es el sitio más común de presentación (1,2), seguido del pulmón, el mediastino, el cuello, la región supraclavicular y la pelvis (2). La recurrencia muy tardía, es decir, después de 5 años de la presentación inicial, es un evento raro que ocurre en aproximadamente 1% de los pacientes con tumores testiculares y se asocia con un mal pronóstico (2).

Los pacientes con recaída tardía de TTCGNS tienen características clínicas únicas que requieren un enfoque diferente en el tratamiento en comparación con los pacientes que recaen menos de 2 años después de la terapia inicial (1). De este modo, aunque no se ha establecido un manejo óptimo, el tratamiento involucra cirugía, quimioterapia y, en algunos casos, radioterapia, dependiendo de la extensión de la enfermedad y la respuesta del paciente a los tratamientos previos (1,3).

La cirugía sigue siendo el tratamiento de elección en pacientes con recaída tardía de TTCGNS ya que aumenta la probabilidad de curación, especialmente en los pacientes con enfermedad aislada de ganglios linfáticos retroperitoneales que se someten a resección completa de la enfermedad residual (2). En casos de enfermedad avanzada, la quimioterapia basada en el cisplatino sigue siendo el estándar de atención (4).

La radioterapia no suele ser usada para tratar TTCGNS debido a la relativa radiorresistencia de estas neoplasias (5,6); sin embargo, se considera una opción terapéutica adicional en pacientes con lesiones no resecables, con tumores refractarios a la quimioterapia y con toxicidad acumulada de tratamientos previos (5). De igual forma, se ha establecido que, contrario a lo descrito tradicionalmente en la literatura, los teratomas no son completamente radioresistentes y la radioterapia ablativa estereotáctica puede ser una opción para el control local de la enfermedad (5).

A continuación, se presenta el caso de un paciente con recaída tardía de TTCGNS, en quien se identificaron dos masas retroperitoneales residuales persistentes que fueron tratadas mediante radiocirugía, obteniendo buenos resultados.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Hombre de 54 años, quien en 1998 consultó al servicio de urgencias de una institución de cuarto nivel de atención de Bogotá D.C., Colombia, por dolor y aumento del volumen promedio en el testículo izquierdo. El paciente no tenía antecedentes de relevancia, y al examen físico se palpó testículo izquierdo

aumentado de tamaño y endurecido, sin signos de inflamación local. Dados los hallazgos, se ordenó la realización de una ecografía que mostró una masa intratesticular sólida y exámenes de laboratorio en los que se encontraron marcadores tumorales positivos para AFP. Teniendo en cuenta estos resultados, se diagnosticó tumor testicular y se le practicó orquiektomía radical izquierda. El estudio histopatológico confirmó TTGNS mixto en estadio IIA.

El paciente recibió quimioterapia adyuvante con 2 ciclos de BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino) administrados de la siguiente manera: bleomicina 30 000UI por vía intravenosa los días 1, 8 y 15; cisplatino 20mg/m² por vía intravenosa en infusión continua los días 1 a 5; etopósido 100mg/m² por vía intravenosa en infusión los días 1 a 5, y pegfilgrastim 6mg por vía subcutánea el día 6. Cada ciclo se administró con un intervalo de 21 días de forma extra institucional.

Un año después, a pesar de que la prueba de marcadores tumorales (lactato deshidrogenasa, AFP y beta-hCG) resultó negativa, en los controles de rutina se encontraron dos masas retroperitoneales residuales persistentes, por lo cual se realizó una linfadenectomía retroperitoneal bilateral, cuyo informe de patología confirmó la presencia de teratoma.

El paciente continuó en seguimiento en la misma institución con marcadores tumorales negativos hasta agosto 2023, cuando se detectó un incremento en los niveles de AFP. Dados los hallazgos, un mes después se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) que mostró dos lesiones: una de 4cm localizada en la región paraaórtica, posterior a la vena renal izquierda, y otra de 1cm ubicada posterior a la arteria iliaca común izquierda (Figura 1).

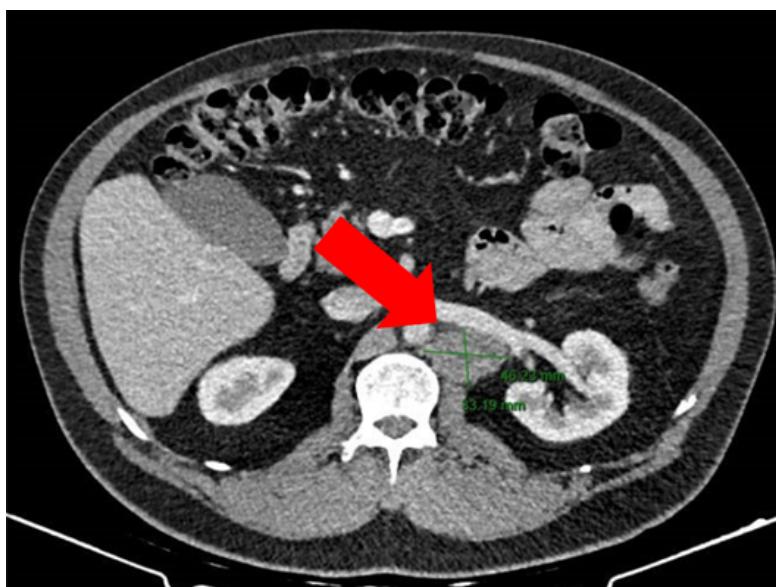


Figura 1. Tomografía computarizada de abdomen en la que se observa masa en la región paraaórtica, posterior a la vena renal izquierda (flecha).

Fuente: imagen obtenida durante la realización del estudio.

En octubre de 2023 se realizó una tomografía por emisión de positrones con FDG-F18 en la que se observó que ambas lesiones presentaban captación periférica y que la lesión paraaortica había aumentado 2cm su tamaño con respecto a la TAC precedente (Figura 2). Dados los hallazgos, se inició quimioterapia de salvamento con 2 ciclos de EP (etopósido y cisplatino) administrados de la siguiente manera: cisplatino $80\text{mg}/\text{m}^2$ por vía intravenosa el día 1 y etopósido $100\text{mg}/\text{m}^2$ por vía intravenosa los días 1 a 3, con ciclos cada 21 días. Durante el tratamiento, el paciente empezó a presentar episodios de disnea con pequeños esfuerzos, por lo que se realizó un electrocardiograma en el que se observó un bloqueo auriculoventricular de segundo grado. Este hallazgo fue confirmado en un estudio Holter realizado en enero de 2024 y en el que también se documentaron extrasístoles ventriculares frecuentes. Lo anterior permitió determinar la presencia de toxicidad cardiovascular asociada al esquema de quimioterapia, por lo que fue suspendido.

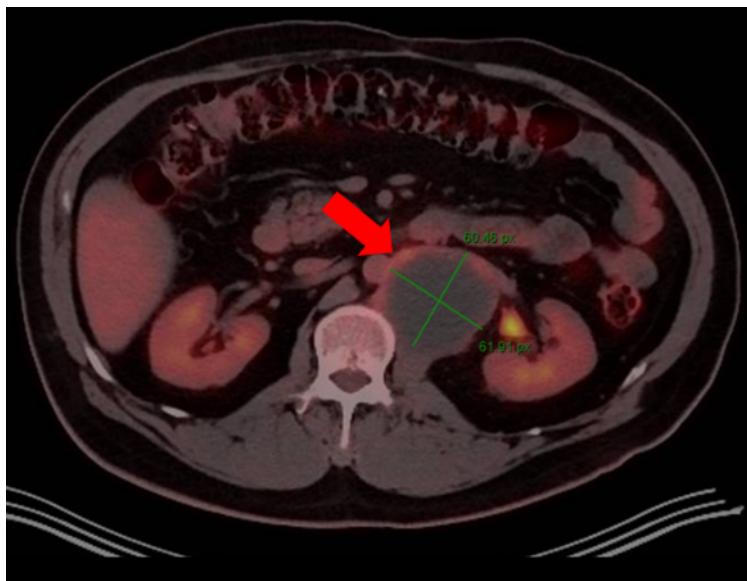


Figura 2. Tomografía por emisión de positrones con FDG-F18 en la que se observa captación periférica de la masa paraaórtica (flecha).

Fuente: Imagen obtenida durante la realización del estudio.

Dados los hallazgos, en febrero de 2024 el caso fue presentado en junta multidisciplinaria (uroología oncológica, oncología clínica, oncología radioterápica, radiología, medicina nuclear), en la cual se decidió realizar radioterapia corporal estereotáctica (SBRT, por su sigla en inglés) con un volumen objetivo de planificación establecido a partir de la tomografía por emisión de positrones añadiendo un margen de 4mm en cada lesión. El esquema instaurado consistió en una dosis total de 45Gy (Gray) administrada en 6 fracciones de 7.5Gy cada una, con una frecuencia de 3 sesiones por semana. El volumen objetivo

abarcó la adenopatía más el margen oncológico establecido. Este tratamiento finalizó en abril de 2024 (Figura 3). En el control realizado en junio de 2024 se encontraron marcadores tumorales negativos.

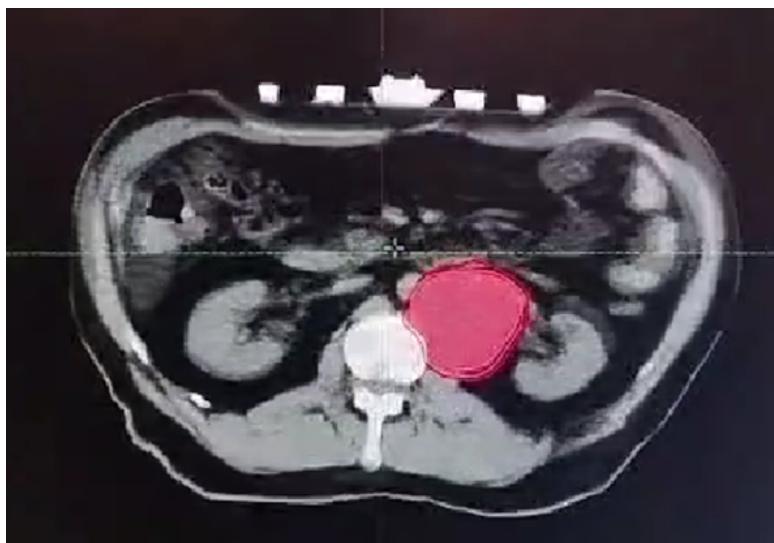


Figura 3. Distribución de dosis de la planificación del tratamiento con radioterapia corporal estereotáctica. El área rosa indica el objetivo de planificación para las lesiones.

Fuente: Imagen obtenida durante la realización del estudio.

Un año después, los marcadores tumorales permanecían negativos y mediante TAC se estableció que la lesión retroperitoneal paraaórtica había disminuido de tamaño a 4cm, mostrando características quísticas y sin captación de medio de contraste, y que la lesión adyacente a la arteria ilíaca común izquierda mantenía su tamaño, presentaba calcificaciones y no mostraba captación del medio de contraste. No se identificaron efectos adversos asociados a radioterapia.

Al momento de la elaboración del caso, el paciente continuaba en seguimiento permanente (cada tres meses durante el primer año posterior al tratamiento y cada seis meses a partir del segundo año).

DISCUSIÓN

El tratamiento de los TTGNS incluye orquiektomía radical seguida de quimioterapia basada en cisplatino y, en algunos casos, linfadenectomía retroperitoneal si quedan lesiones residuales (1). Cuando los pacientes presentan recaídas tardías el tratamiento debe ser multidisciplinario e individualizado, ya que las opciones terapéuticas pueden estar limitadas debido a la toxicidad acumulada de tratamientos previos (1).

La cirugía es fundamental para el manejo de las recaídas tardías en pacientes con TTGNS, pero en casos de enfermedad multifocal no resecable se debe considerar la quimioterapia con dosis intensas y cirugía de consolidación (3). Este enfoque ofrece mejores resultados cuando se administran tratamientos dirigidos a la enfermedad residual sin recurrir a opciones terapéuticas que puedan presentar efectos secundarios adicionales graves (3).

Tradicionalmente, la radioterapia ha tenido un papel limitado en el tratamiento de los TTGNS debido a que estos se consideran radiorresistentes; sin embargo, dado que los avances en la radioterapia han permitido una mayor precisión en su administración, así como el aumento de la dosis y una disminución de la morbilidad relacionada con el tratamiento, en la actualidad podría considerarse una buena opción para el manejo de estos tumores (6). En el presente caso se empleó radiocirugía (SBRT) para tratar dos masas retroperitoneales debido a la toxicidad acumulada por la quimioterapia previa, en particular la toxicidad cardiovascular asociada al cisplatino (7).

La radioterapia, en particular la radiocirugía, ofrece la ventaja de irradiar de manera precisa las lesiones tumorales, minimizando el daño a los tejidos circundantes (6,8). En el presente caso, la radioterapia de 45Gy administrados en 6 fracciones (7.5Gy cada una) redujo significativamente el tamaño de una de las lesiones, la cual pasó a ser quística, e hizo que la otra mantuviera su tamaño, además, con este esquema se logró que ninguna de las masas tuviera captación de contraste y que las pruebas de marcadores tumorales fueran negativas, lo que indica un buen control de la enfermedad.

La efectividad de la radioterapia en el tratamiento de las recaídas tardías de TTGNS solo se ha documentado en reportes de casos, por ejemplo, Gulia *et al.* (9) describieron el caso de un paciente con recaída tardía de TTGNS, en quien, mediante SBRT, se administró una dosis ablativa de radiación de alta precisión a la masa ganglionar paraaórtica recurrente, logrando un control de la enfermedad a largo plazo (>6 años). Por su parte, Kita *et al.* (10) reportaron el caso de un paciente con recaída tardía de TTGNS tratado con radioterapia de intensidad modulada, quien tuvo respuesta completa del marcador tumoral y permaneció en remisión clínica completa durante 3 años, siendo esta una opción de manejo que permite una mayor precisión de la irradiación y, por tanto, reduce el riesgo de daños a los tejidos circundantes sanos y optimiza el control de la enfermedad. Asimismo, Satyanarayan *et al.* (5) presentaron el caso de un paciente con TTGNS, quien desarrolló múltiples metástasis pulmonares y rechazó las opciones quirúrgicas, por lo que recibió una dosis total de 54Gy administrados en 3 fracciones, con adecuada tolerancia y sin toxicidad reportada, logrando una remisión serológica y radiográfica completa una década después del tratamiento inicial, y Laflamme *et al.* (11) publicaron el caso de un paciente con TTGNS mediastínico, quien tras un ciclo de quimioterapia y una cirugía de resección

presentó tumor viable en el tejido extirpado, por lo que requirió quimioterapia adicional, pero dado que rechazó dicho manejo, se optó por SBRT (50Gy en 5 fracciones), obteniéndose resultados adecuados con negativización de los marcadores tumorales al mes, reducción significativa de la masa residual a los 6 meses y remisión de la enfermedad a los 3 años del tratamiento, lo que sugiere que la SBRT puede ser una opción efectiva para el tratamiento de TTGNS en casos refractarios a la quimioterapia (11).

Como ya se mencionó, tradicionalmente se ha creído que los TTGNS son radiorresistentes (6,12); sin embargo, esto parece no ser del todo cierto ya que se han encontrado mecanismos epigenéticos que están relacionados con la resistencia al cisplatino, tales como la presencia de niveles bajos de OCT3/4 y de niveles elevados de p21 citoplasmática (12). Además, la hipometilación de OCT3/4 observada en subtipos de TTGNS resalta la interacción de varios mecanismos epigenéticos, lo que sugiere la necesidad de un enfoque más integral para abordar la quimiorresistencia (12). Esta hipometilación tras la exposición a radiación podría potencialmente revertir la resistencia al cisplatino de forma similar a otros agentes hipometilantes (como la 5-azacitidina), los cuales han demostrado que ayudan a restaurar la sensibilidad al cisplatino en este contexto (6). Evaluar los niveles de OCT3/4 y p21 en los pacientes con TTGNS podría ayudar a identificar aquellos resistentes a platinos y, de esta forma, optar por Stereotactic Ablative Radiotherapy (SAbR) como terapia alternativa.

De igual forma, se ha establecido que la radioterapia genera cambios en la metilación del ADN, cambios que se producen en paralelo con las respuestas biológicas clásicas a la radiación y sugieren una posible relación entre la resistencia a la radiación y la epigenética, específicamente la metilación del ADN (13).

El presente caso destaca la necesidad de realizar un seguimiento a largo plazo mediante estudios de imagen y marcadores tumorales para los pacientes con cáncer testicular, pues a pesar de que el tratamiento inicial puede ser exitoso, existe el riesgo de recaídas tardías que pueden manifestarse años o incluso décadas después del tratamiento (14), tal como se observó en nuestro paciente, donde la recaída fue detectada más de 20 años después del tratamiento inicial.

CONCLUSIONES

Las recaídas tardías de los TCGNS pueden presentarse incluso décadas después del tratamiento inicial, por lo que los pacientes con esta condición requieren un seguimiento oncológico prolongado. La radiocirugía se postula como una opción de tratamiento crucial, ofreciendo una modalidad no invasiva y de alta precisión para el control local de lesiones. Sin embargo, tiene algunas limitaciones como que no aborda la enfermedad sistémica, para la cual se reserva la quimioterapia de rescate.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la elaboración del presente reporte de caso se obtuvo la firma del consentimiento informado del paciente, quien expresó su conformidad con el uso y la publicación de sus datos clínicos y fotografías. Se aseguró el anonimato de la información a lo largo de todo el documento.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno declarado por los autores.

FINANCIACIÓN

Ninguna declarado por los autores.

AGRADECIMIENTOS

Al paciente, por otorgar su consentimiento para la publicación de este reporte, ya que la información compartida contribuirá a ampliar el conocimiento en esta área y favorecerá la mejora en la atención y tratamiento de las condiciones mencionadas en el futuro.

REFERENCIAS

1. Richardson NH, Althouse SK, Ashkar R, Cary C, Masterson T, Foster RS, et al. Late Relapse of Germ Cell Tumors After Prior Chemotherapy or Surgery-only. *Clin Genitourin Cancer*. 2023;21(4):467-74. <https://doi.org/g7mk7q>.
2. Moore JA, Slack RS, Lehner MJ, Campbell MT, Shah AY, Zhang M, et al. Very Late Recurrence in Germ Cell Tumor of the Testis: Lessons and Implications. *Cancers (Basel)*. 2022;14(5):1127. <https://doi.org/qg8z>.
3. Alifrangis C, Lucas O, Benafif S, Ansell W, Greenwood M, Smith S, et al. Management of Late Relapses After Chemotherapy in Testicular Cancer: Optimal Outcomes with Dose-intense Salvage Chemotherapy and Surgery. *Eur Urol Focus*. 2021;7(4):835-42. <https://doi.org/qg82>.
4. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Stenning S, Hartmann JT, Horwitz A, Clemm C, et al. Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin-based combination chemotherapy: a pooled analysis of two randomised trials. *Br J Cancer*. 2004;91(4):683-7. <https://doi.org/d9pcdw>.
5. Satyanarayan A, Mooney R, Bhanvadia RR, Iyengar P, Margulis V, Desai NB, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy (SAbR) in the Setting of Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumor of Testis. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(4):e768-71. <https://doi.org/ggxtm6>.
6. Francolini G, Trodella LE, Marvaso G, Matrone F, Nicosia L, Timon G, et al. Radiotherapy role in non-seminomatous germ cell tumors, radiobiological and technical issues of an unexplored scenario. *Int J Clin Oncol*. 2021;26(10):1777-83. <https://doi.org/qg83>.
7. Herrmann J. Cardiovascular Toxicity With Cisplatin in Patients With Testicular Cancer: Looking for Something Heavier Than Heavy Metal. *JACC CardioOncol*. 2020;2(3):456-9. <https://doi.org/qg84>.
8. Pierorazio PM, Cheaib JG, Patel HD, Gupta M, Sharma R, Zhang A, et al. Comparative Effectiveness of Surveillance, Primary Chemotherapy, Radiotherapy and Retroperitoneal Lymph Node

- Dissection for the Management of Early Stage Testicular Germ Cell Tumors: A Systematic Review. *J Urol.* 2021;205(2):370-82. <https://doi.org/qg85>.
- 9. **Gulia A, Anand AK, Punnakal AU, Kumar A, Patro CK, Bansal AK.** Stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) for inoperable, chemorefractory retroperitoneal lymph node relapse from non seminomatous germ cell tumour of testis: a case report. *BJR Case Rep.* 2018;4(3):20160114. <https://doi.org/qg86>.
 - 10. **Kita Y, Imamura M, Mizowaki T, Norihisa Y, Yoshimura K, Hiraoka M, et al.** Late recurrence of nonseminomatous germ cell tumor successfully treated with intensity-modulated radiation therapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(8):835-7. <https://doi.org/f458tp>.
 - 11. **Laflamme P, Doucet C, Sirois C, Kopek N, Vanhuyse M.** Stereotactic radiation therapy for residual chemorefractory primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumor after surgical thoracotomy. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(4):260-3. <https://doi.org/qg87>.
 - 12. **Nicu AT, Medar C, Chifiriuc MC, Gradisteanu-Pircalabioru G, Burlibasa L.** Epigenetics and Testicular Cancer: Bridging the Gap Between Fundamental Biology and Patient Care. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:861995. <https://doi.org/qg88>.
 - 13. **Antwih DA, Gabbara KM, Lancaster WD, Ruden DM, Zielske SP.** Radiation-induced epigenetic DNA methylation modification of radiation-response pathways. *Epigenetics.* 2013;8(8):839-48. <https://doi.org/qg89>.
 - 14. **Cajigas JA, Quiroga-Matamoros W, Fernández A, Medina MM, Carreño-Barrera DV.** CASE REPORT: Late Relapse in Germ Cell Testicular Cancer [Internet]. AUA news. 2023 Mar [cited 2025 Nov 30]. Available from: <https://auanews.net/issues/articles/2023/march-2023/case-report-late-relapse-in-germ-cell-testicular-cancer>.