

## Linfadenectomía lumboaórtica en seminoma en estadio II A-B: evaluando opciones menos tóxicas. Revisión no sistemática

### *Lumboaortic lymphadenectomy in stage II A-B seminoma: assessing less toxic options. Non-systematic literature review*

Mario Hassi-Roman<sup>1,2\*</sup>, Sofía Hermosilla-Fontaine<sup>3</sup>, Raimundo Domínguez-Argomedo<sup>1,2</sup>,  
Nelson Orellana-Salinas<sup>1</sup>, Matías Rozental-De Mayo<sup>1</sup> y Marcelo Kerkebe-Lama<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Urología, Hospital Dipreca; <sup>2</sup>Departamento de Urología, Hospital Félix Bulnes; <sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad de los Andes;

<sup>4</sup>Servicio de Urología, Cirugía Robótica y Mínimamente Invasiva, Clínica MEDS. Santiago, Chile

#### Resumen

El cáncer testicular es una neoplasia maligna poco común, pero significativa en los hombres. La mayoría de los tumores son de células germinales, siendo el más frecuente el seminoma. Los tratamientos tradicionales para el seminoma en estadio II incluyen quimioterapia y radioterapia, con altas tasas de curación, pero también asociados a toxicidad a corto y largo plazo, como la aparición de nuevos tumores y enfermedades cardiovasculares. En busca de tratamientos menos tóxicos, la linfadenectomía lumboaórtica (LALA) se ha planteado como una alternativa terapéutica en los últimos años para el seminoma en estadio II A-B, considerando sus buenos resultados oncológicos en no seminomas en los mismos estadios, y demostrando resultados prometedores en el tratamiento local con la ventaja de una baja tasa de complicaciones. El objetivo de esta revisión es analizar los resultados oncológicos y funcionales de la LALA como tratamiento primario para el cáncer testicular de tipo seminoma en estadio II A-B de acuerdo con los estudios prospectivos publicados. Dentro de los resultados de los tres estudios prospectivos analizados destaca el reporte de una sobrevida libre de recurrencia del 70-90% y una tasa de complicaciones posoperatorias del 8-13%. Es preciso realizar estudios de mayor volumen en los que se puedan determinar posibles factores de riesgo y seleccionar adecuadamente a los pacientes.

**Palabras clave:** Cáncer testicular. Seminoma estadio II. Metástasis. Linfadenectomía lumboaórtica.

#### Abstract

Testicular cancer is an uncommon but significant malignant neoplasm in men. Most tumors are germ cell-derived, with seminoma being the most frequent. Traditional treatments for stage II seminoma include chemotherapy and radiotherapy, not only offering high curation rates but also being associated with short- and long-term toxicity, such as the emergence of new tumors and cardiovascular diseases. In search of less toxic treatments, lumboaortic lymphadenectomy (LALA) has been considered an alternative for stage II A-B seminoma in recent years, given its favorable oncological outcomes in non-seminoma at the same stages and its promising results in local treatment with the advantage of a low complication rate. The objective of this review was to analyze the oncological and functional outcomes of LALA as a primary treatment for seminoma-type testicular cancer in stage II A-B, according to recently published prospective studies. Among the results obtained from

#### \*Correspondencia:

Mario Hassi

E-mail: mhassi@gmail.com

0716-0429 / © 2023 Sociedad Chilena de Urología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 11-09-2023

Fecha de aceptación: 16-11-2023

DOI: 10.24875/RECHURO.23000027

Disponible en internet: 26-02-2024

Rev Chil Uro. 2023;88(4):155-163

[www.revistachilenaudeurologia.com](http://www.revistachilenaudeurologia.com)

three analyzed prospective studies, a recurrence-free survival rate of 70–90% is noteworthy, along with a post-operative complication rate of 8–13%. Larger-scale studies are necessary to determine the potential risk factors and to appropriately select patients.

**Keywords:** Testicular cancer. Stage II seminoma. Metastases. Lumboaortic lymph node dissection.

## Introducción

El cáncer testicular representa el 1-1.5% de las neoplasias malignas, ocupando el séptimo lugar de los cánceres en el hombre. El 90-95% de los tumores provienen de células germinales, y dentro de estos, el seminoma es el tipo histológico más prevalente. Aproximadamente el 20% de los hombres con seminoma son diagnosticados en etapa II, caracterizada por enfermedad retroperitoneal de bajo volumen, con linfonodos de hasta 5 cm<sup>1,2</sup>. El tratamiento en esta etapa consiste en 3-4 ciclos de quimioterapia (QT) con bleomicina, etopósido y cisplatino, o radioterapia (RT) con 30 a 36 Gray<sup>3</sup>. Estos tratamientos son altamente efectivos, con una tasa de curación del 90-92% con RT y del 87-100% con QT. Se reporta una sobrevida libre de recaída a 5 años del 91%, el 89% y el 83% para pacientes tratados con RT en etapa II A y II B, y con QT en etapa II B, respectivamente<sup>4</sup>. Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado un incremento en la morbimortalidad a largo plazo asociada a la toxicidad que conllevan estas terapias, destacando la aparición de nuevos tumores sólidos y la enfermedad cardiovascular. Se ha observado un riesgo relativo (RR) de 2,0-3,7 post-QT y de 1,5-4,4 post-RT para la aparición de nuevos tumores sólidos, siendo los más frecuentes los cánceres de intestino delgado, vejiga e hígado. Además, con la QT se reporta aumento de cáncer hematológico, con un RR de 5,1 para leucemia<sup>5</sup>. Otras toxicidades reportadas son el aumento del riesgo cardiovascular (RR 2,59 post-QT y 2,40 post-RT), síndrome metabólico (*odds ratio*: 2,2), diabetes mellitus (RR 2,3 post-RT y 2,6 post-QT), nefrotoxicidad, infertilidad, toxicidad pulmonar y neurotoxicidad, entre otros<sup>6-8</sup>. Se reporta un índice de mortalidad observada *versus* esperada que varía entre 1,6 y 2,0 en pacientes tratados con QT o RT<sup>9</sup>.

Por esto mismo, y considerando que la mayoría de los pacientes con cáncer testicular son jóvenes, el enfoque actual se centra en ofrecer un tratamiento con un perfil de baja toxicidad a largo plazo. La aparición de plantillas bilaterales o unilaterales modificadas, técnicas de conservación nerviosa y la cirugía mínimamente invasiva han permitido plantear la linfadenectomía lumboaórtica (LALA) como tratamiento local del seminoma en estadio

II A-B, con la ventaja de tener una baja tasa de complicaciones, limitadas principalmente a disfunción eyaculatoria. En la actualidad, se reportan tasas del 93-97% de pacientes que permanecen con eyaculación anterógrada y del 73% con fertilidad conservada<sup>10,11</sup>.

La LALA ya está bien establecida como tratamiento primario en el cáncer testicular de tipo no seminoma I-II B con marcadores negativos, presentando una tasa de curación del 80% con un riesgo de recaída a 5 años menor del 30% (12-40%), siendo la mayoría de las recurrencias fuera del retroperitoneo<sup>12-14</sup>.

El objetivo de este estudio es realizar una revisión de la literatura para analizar los resultados oncológicos y funcionales de la LALA como tratamiento primario para el cáncer testicular de tipo seminoma en estadio II A-B.

## Método

Se llevó a cabo una revisión utilizando la base de datos PubMed. Para la búsqueda se usaron sinónimos relacionados con “Germ cell cancer”, “retroperitoneal surgery”, “RPLND” y “metastatic seminoma” en los últimos 5 años (2018-2023). Se realizó la siguiente búsqueda: (((Germ cell tumor [Title/Abstract]) OR (Germ cell cancer[Title/Abstract])))AND (((Retroperitoneal surgery[Title/Abstract]) OR (RPLND[Title/Abstract])))AND (((metastatic seminoma[Title/Abstract] OR (stage II[Title/Abstract])))). Se obtuvieron 16 resultados. Luego se expandió la búsqueda a 10 años. Se obtuvo información adicional a partir de las guías clínicas y sus referencias, y de los autores de distintos estudios directamente.

## Resultados

Actualmente, la LALA es una opción terapéutica en pacientes con cáncer no seminoma en estadio I con o sin factores de riesgo, y en el teratoma puro y estadio clínico II A-B con marcadores negativos. En contraste con el no seminoma, según las guías clínicas actuales la LALA no se considera como una opción terapéutica en el seminoma en etapa II. No obstante, se han llevado a cabo estudios con el objetivo de obtener evidencia más sólida para respaldar y mejorar la eficacia de su uso, que se describirán a continuación.

**Tabla 1.** Resumen comparativo de los estudios retrospectivos

| Referencia                        | N.º pacientes | Estadio   | Meses de seguimiento | Tasa de recaída               | Tasa de muerte | Plantilla  |
|-----------------------------------|---------------|---|----------------------|-------------------------------|----------------|------------|
| Warszawski et al. <sup>15</sup>   | 63            | 45 CS I<br>18 CS II (II A = 7;<br>II B = 6; II C = 5) | 79                   | 5,7%<br>(7 PS I;<br>33 PS II) | 8% a 5 años    | Bilateral  |
| Mezvrishvili et al. <sup>16</sup> | 14            | 10 CS I<br>4 CS II                                    | 56                   | 0                             | 0              | Unilateral |
| Hu et al. <sup>17</sup>           | 4             | 4 CS II   | 25                   | 0                             | 0              | Unilateral |

CS: estadio clínico; PS: estadio patológico.

### Estudios retrospectivos

Se identificaron tres estudios en los que se incluyeron pacientes con seminoma en estadio I-II sometidos a LALA como tratamiento primario (**Tabla 1**), destacando que en dos de ellos no se reportaron recurrencias. En un estudio retrospectivo realizado en 2020, que analizó 365 pacientes con cáncer testicular en estadio clínico I A a II B sometidos a LALA, se reportó una sobrevida del 94,2% a los 5 años, con complicaciones en un rango del 10-25% y un 7% de disfunción eyaculatoria<sup>18</sup>. Otro estudio retrospectivo realizado en 2023 incluyó 67 pacientes con seminoma puro en etapa II A-B tratados entre 2014 y 2021, y describe una sobrevida libre de recurrencia a 2 años del 80.2%, presentando 11 recurrencias (16,4%)<sup>19</sup>.

### Estudios prospectivos

Se han publicado tres estudios prospectivos utilizando LALA como tratamiento primario en el seminoma en etapa II A-B (**Tabla 2**).

PRIMETEST<sup>17</sup> fue el primer estudio prospectivo e incluyó 33 pacientes, de los cuales 19 (58%) fueron sometidos a cirugía robótica bajo la misma plantilla unilateral modificada que se muestra en la **figura 1**. Dentro de los resultados histológicos, destaca un 9% en ausencia de seminoma, correspondiendo a estadio patológico nodal N0 (pN0), que fueron etapificados adecuadamente con la cirugía y no requirieron ciclos de QT ni RT. Siguiendo la misma línea, se redujo de manera significativa el tratamiento excesivo con QT o RT en 23 de los 33 pacientes. En concreto, se redujo la cantidad de ciclos de tratamiento de 99 a 30 en el caso de bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP), y de 132 a 40 en el caso de etopósido y cisplatino (EP), considerando que el tratamiento estándar para el estadio II corresponde a tres ciclos de BEP o cuatro de EP. Por otro lado, se identificó casi un 30% de

pacientes con compromiso extranodal, y en un 6% se subestimó el estadio linfonodal en la tomografía computarizada preoperatoria, correspondiendo al estadio patológico II C. A pesar de esto, todos fueron a seguimiento y ninguno recibió tratamiento adyuvante. Hubo 10 recurrencias (30%; intervalo de confianza del 95%: 16-49%), con una sobrevida libre de recurrencia de un 70%. No hubo diferencias en la proporción de pacientes en estadio clínico II A y estadio clínico II B, ni entre cirugía abierta y robótica. Como complicaciones posoperatorias se describen solo 3 (6%) pacientes con eyaculación retrógrada, sin complicaciones intraoperatorias<sup>20</sup>.

SEMS<sup>21</sup> fue un estudio prospectivo en el que se incluyeron 55 pacientes, y a diferencia del estudio anterior, se excluyó la enfermedad retroperitoneal de más de dos linfonodos o con tamaño mayor de 3 cm, y no se incluyeron pacientes con recurrencia posterior a un ciclo de carboplatino. Todos se sometieron a LALA abierta, con conservación nerviosa en el 87% de los pacientes, de los cuales 19 (35%) fueron a LALA bilateral. Se utilizó una plantilla modificada derecha e izquierda, representada en la **figura 2**. De los hallazgos histológicos posquirúrgicos, destacan 9 pacientes en estadio pN0 (16%), 12 pacientes en pN1 (22%), 31 pacientes en pN2 (56%) y 3 pacientes en pN3 (5%), lo que demuestra una subestimación preoperatoria del estadio en el 44% de los pacientes, donde un 35% tenía linfonodos > 3 cm, es decir, alto volumen metastásico. Tras la LALA solo un paciente recibió adyuvancia con carboplatino; el resto fue manejado con vigilancia activa. La sobrevida libre de recurrencia a 2 años reportada fue del 81% (intervalo de confianza unilateral de 90%: límite inferior 0,75). De las 12 recurrencias reportadas, cinco fueron dentro del área de la plantilla, una en el retroperitoneo fuera del área, y el resto en la región pélvica, peritoneal o del mediastino. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los que se sometieron a

**Tabla 2.** Resumen comparativo de los estudios prospectivos sobre LALA primaria en pacientes con seminoma en estadio clínico II

| Estudio                       | PRIMETEST<br>(Phase 2 single arm trial of primary retroperitoneal lymph node dissection in patients with seminomatous testicular germ cell tumor with clinical stage IIA/B)   | SEMS<br>(Surgery in early metastatic seminoma)   | COTRIMS<br>(Cologne trial of retroperitoneal lymphadenectomy in metastatic seminoma)   |
|-------------------------------|---|--|--|
| País                          | Alemania  | Estados Unidos, Canadá   | Alemania   |
| Periodo                       | 2016-2021   | 2015-2020  | 2016-actual  |
| Tamaño muestral (n)           | 33  | 55   | 30   |
| Criterios de inclusión        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seminoma II A-B</li> <li>- Estadio I con recurrencia durante vigilancia activa o posterior a un ciclo de carboplatino adyuvante</li> <li>- Linfonodos &lt; 5 cm</li> <li>- HCG &lt; 5 mU/ml</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seminoma II A-B con linfonodos retroperitoneales de 1-3 cm (máximo dos)</li> <li>- Seminoma puro I con recidiva retroperitoneal aislada (dentro de 3 años)</li> <li>- LDH, AFP, HCG &lt; 1,5 VN</li> <li>- Imagen de pelvis y radiografía de tórax negativas para metástasis hace menos de 6 semanas</li> <li>- ECOG ≤ 1</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seminoma II A-B inicial o recurrencia tras vigilancia activa</li> <li>- Marcadores tumorales &lt; 1,5 VN</li> </ul>             |
| Criterios de exclusión        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nivel anormal AFP</li> <li>- No seminoma</li> <li>- Estadio clínico III</li> <li>- Cirugía previa escrotal o retroperitoneal</li> <li>- QT distinta de carboplatino o RT</li> </ul>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Segundo tumor primario</li> <li>- QT o RT previas</li> <li>- Enfermedad intercurrente no controlada</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sin terapia adyuvante tras orquiectomía</li> </ul>  |
| Estadio clínico               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- II B: 20 (61%)</li> <li>- II A: 13 (39%)</li> <li>- Sincrónico: 9 (27%)</li> <li>- Recurrencia tras vigilancia activa: 19 (58%)</li> <li>- Recurrencia tras carboplatino: 5 (15%)</li> </ul>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- I con linfonodos 1-2 cm: 27 (49%)</li> <li>- I con linfonodos &gt; 2 cm: 9 (16%)</li> <li>- II A: 17 (31%)</li> <li>- II B: 2 (4%)</li> <li>- Sincrónico: 19 (35%)</li> <li>- Recurrencia tras vigilancia activa: 36 (65%)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- II A: 19 (63,3%)</li> <li>- II B: 11 (36,4%)</li> </ul>   |
| Tamaño promedio linfonodos    | 20 mm (14-25 mm)  | 1,6 cm (1-3,5)   | 2,1 cm (1,1-3,5)   |
| Desenlace                     | Sobrevida libre de recurrencia a 3 años   | Sobrevida libre de recurrencia a 2 años  | Sobrevida libre de progresión a 2 años   |
| Tratamiento                   | LALA primaria   | LALA primaria  | LALA primaria  |
| Abordaje quirúrgico y técnica | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Robótica: 19 (58%)</li> <li>- Abierto: 14 (42%)</li> <li>- Plantilla unilateral modificada con conservación de nervio</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abierto: 100%</li> <li>- Transperitoneal: 73%</li> <li>- Extraperitoneal: 27%</li> <li>- Plantilla unilateral modificada: 65%</li> <li>- Plantilla bilateral: 35%</li> <li>- Conservación de nervio: 47 (87%)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Robótica: 3 (10%)</li> <li>- Abierto: 27 (90%)</li> <li>- Plantilla unilateral modificada con conservación de nervio</li> </ul> |
| Estadio patológico nodal      | - pN0: 3 (9%)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- pN0: 9 (16%)</li> <li>- pN1: 12 (22%)</li> <li>- pN2: 31 (56%)</li> <li>- pN3: 2 (5%)</li> </ul>  | - pN0: 3 (10%)   |
| Estadio patológico            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- I: 3 (9%)</li> <li>- II A-B: 28 (85%)</li> <li>- II C: 2 (6%)</li> </ul>   | - No especificado  | - No especificado  |
| Histología                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seminoma: 30 (91%)</li> <li>- Histología benigna: 3 (9%)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seminoma: 45 (82%)</li> <li>- Mixto: 1 (2%)</li> <li>- Histología benigna: 9 (16%)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seminoma: 26 (86,7%)</li> <li>- Carcinoma embrionario: 1 (3,3%)</li> <li>- Histología benigna: 3 (10%)</li> </ul>               |
| Tiempo de seguimiento         | Mediana: 32 meses (intervalo: 23-46)  | Mediana: 33 meses (intervalo: 12-61)   | Promedio: 29,4 meses (rango: 3-60)   |

(Continúa)

**Tabla 2.** Resumen comparativo de los estudios prospectivos sobre LALA primaria en pacientes con seminoma en estadio clínico II (*continuación*)

| Estudio  | PRIMETEST<br>(Phase 2 single arm trial of primary retroperitoneal lymph node dissection in patients with seminomatous testicular germ cell tumor with clinical stage IIA/B) | SEMS<br>(Surgery in early metastatic seminoma)  | COTRIMS<br>(Cologne trial of retroperitoneal lymphadenectomy in metastatic seminoma) |
|--|---|---|--|
| Sobrevida libre de recurrencia                     | 70%   | 81%   | 90%  |
| N.º recurrencias (pacientes)                       | 10  | 12  | 3  |
| Tiempo hasta la recurrencia                        | Mediana: 6 meses (intervalo: 4-12; rango: 3-36)   | Mediana: 10,2 meses (intervalo: 7,3-31,6)   | Promedio: 6 meses (rango: 4-9)   |
| Tratamiento de la recurrencia                      | – 3 × BEP: 9<br>– 1 × BEP + 2 PEI: 1  | – 3 × BEP: 6<br>– 4 EP: 2<br>– 4 × BEP: 1<br>– 3 × BEP: 1<br>– Cirugía adicional: 2           | – 3 × PEB: 3   |
| Área de la recurrencia                             | – Fuera de plantilla diseñada: 7 (70%)<br>– Dentro del área de plantilla: 3 (30%)   | – Dentro del área de plantilla diseñada: 4 (33%)<br>– Fuera del retroperitoneo: 7 (58%)       | No especificado  |
| Complicaciones intraoperatorias, n (%)             | – Lesión vena renal: 1 (3%)<br>– Conversión cirugía abierta: 1 (3%)   | – Ninguna   | – Ninguna  |
| Complicaciones posoperatorias a corto plazo, n (%) | – Clavien Dindo $\geq$ III: 4 (12%); íleo, TEP, linfocele   | – Clavien Dindo I-II: 5 (9%); úlcera incisional, íleo, TEP<br>– Clavien Dindo III: 1; ascitis | – Clavien Dindo III-IV: 4 (13,3%); linfocele, ascitis, íleo paralítico               |
| Complicaciones posoperatorias a largo plazo        | – Eyaculación retrógrada (6%)   | – Hernia incisional: 1 (2%)<br>– Aneyaculación: 3 (5%)  | – Eyaculación retrógrada: 4 (13,3%)  |

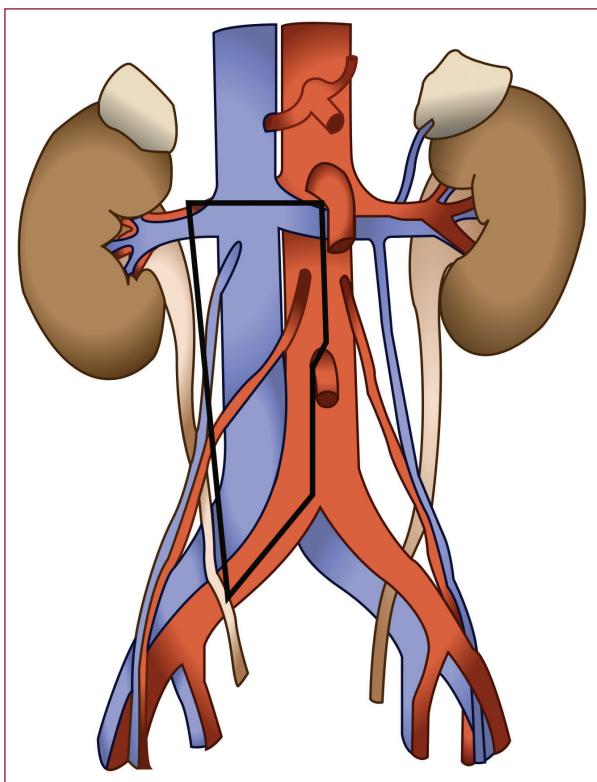
AFP: alfa-fetoproteína; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (evalúa calidad de vida); EP: etopósido, cisplatino; HCG: gonadotropina coriónica humana; LALA: linfadenectomía lumboaórtica; LDH: lactato deshidrogenasa; PEB: bleomicina, etopósido y cisplatino; PEI: etopósido, cisplatino e ifosfamida; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; TEP: tromboembolia pulmonar; VN: valor normal.

cirugía con la plantilla modificada unilateral o bilateral, ni en los pacientes que se presentaron con etapa II A-B inicial o en etapa I con recurrencia. Sí se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al riesgo de recurrencia entre los pacientes que fueron etapificados antes de 4 semanas o menos de 4 semanas previo a la cirugía (54% vs. 12%;  $p = 0,0037$ ). Al desglosar la sobrevida libre de recurrencia por estadios patológicos se obtuvo un 100% en pN0, un 92% en pN1, un 74% en pN2 y un 67% en pN3. Solo tres pacientes quedaron con aneyaculación (5,4%). Los resultados fueron analizados por intención de tratar y se observó una reducción potencial del 80% en el número de pacientes que recibieron QT, con 33 ciclos administrados en comparación con 165 ciclos hipotéticos al seguir el tratamiento estándar<sup>21</sup>.

COTRIMS<sup>22</sup> es un estudio prospectivo aún en revisión, que publicó su último análisis interino en marzo de 2023. Este estudio incluyó 30 pacientes sometidos

a LALA unilateral con conservación nerviosa, con un 63% en estadio II A. Se reportó un 10% de pacientes con histología benigna pN0, 1 (3%) paciente con carcinoma embrionario y el resto con seminoma, de los que 33% presentaba compromiso extracapsular. Con estos resultados, se evidencia que 4 pacientes (13,3%) evitaron el sobretratamiento con QT o RT, ya que no presentaban metástasis seminomatosa, y del resto, solo 3 pacientes requirieron QT por evidencia de recurrencia. Los demás pacientes se mantuvieron en vigilancia activa. La sobrevida libre de recurrencia a 2 años reportada fue del 90%. Con relación a las complicaciones, se reporta un 13,2% a corto plazo y un 13,2% a largo plazo con eyaculación retrógrada<sup>22</sup>.

En cuanto a las complicaciones posoperatorias a corto plazo reportadas en los tres estudios, las clasificadas como Clavien Dindo III o superior más frecuentes fueron íleo posoperatorio, tromboembolia pulmonar, ascitis quilosa y linfocele, con un 12% en PRIMETEST



**Figura 1.** Plantilla unilateral modificada de PRIMETEST. Límites: uréter homolateral como límite caudal y lateral, arteria renal como límite superior, pilar del diafragma como límite posterior, y hacia medial porción anterior de la aorta (derecho) y vena cava inferior (izquierdo).

(4 pacientes), un 3,6% en SEMS (2 pacientes) y un 13,3% en COTRIMS (4 pacientes), destacando que no hubo muertes asociadas (Clavien Dindo V).

## Discusión

La LALA se ha utilizado para tratar tumores de células germinales desde 1900, por lo que sus complicaciones a corto y largo plazo están muy bien documentadas. Inicialmente se utilizaba la linfadenectomía bilateral extendida suprahiliar mediante técnica abierta intraperitoneal, que abarcaba todos los sitios conocidos de drenaje; sin embargo, la morbilidad asociada era mayor: riesgo de lesión pancreática y de vasos linfáticos, y complicaciones renovasculares<sup>11</sup>. La mayor precisión en el estadiado, junto con la introducción de la QT basada en cisplatino, hizo que la cirugía perdiera terreno. A raíz de esto surgió la necesidad de adaptar el enfoque quirúrgico al patrón de metástasis ya más conocido, lo que llevó a omitir el componente suprahiliar, manteniendo la eficacia oncológica y

disminuyendo la morbilidad. En este momento, la linfadenectomía bilateral infrahiliar representa el método de referencia<sup>23</sup>.

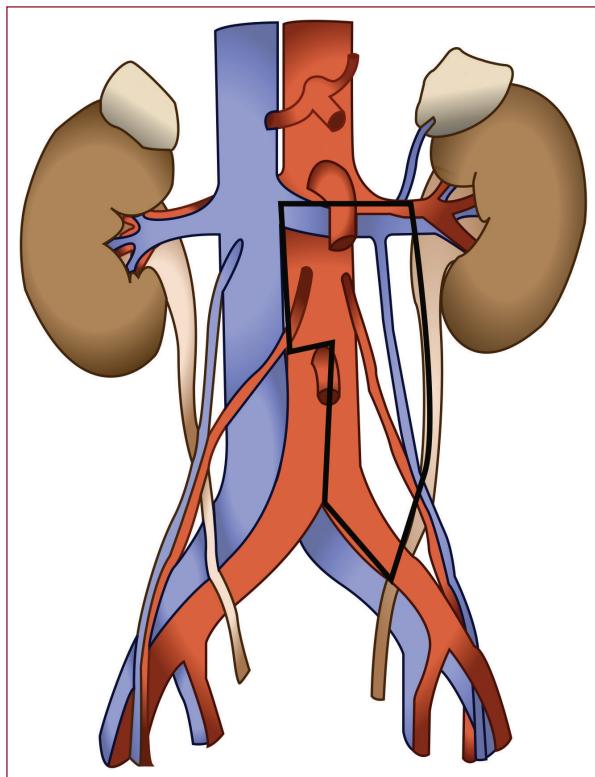
El énfasis actual se ha concentrado en preservar los tejidos paraaórticos bajo la arteria mesentérica inferior, que contienen estructuras relacionadas con la función sexual, representado en la plantilla unilateral modificada con conservación de nervios, que ha logrado preservar la función eyaculatoria en aproximadamente el 85-100% de los casos<sup>24</sup>. Esta técnica se utilizó en dos de los tres estudios mencionados. En estudios recientes se ha demostrado que no existe diferencia significativa en cuanto a la eficacia oncológica entre la plantilla unilateral modificada y la bilateral, lo que sugiere que podría ser una alternativa al actual método de referencia, aunque sigue en discusión<sup>24</sup>.

Por otro lado, las nuevas técnicas mínimamente invasivas asociadas a la laparoscopia, la cirugía robótica y el abordaje extraperitoneal, han permitido reducir aún más la morbilidad del procedimiento, incluyendo menor pérdida de sangre y menor estadía hospitalaria. Mediante técnica robótica se han reportado tasas de recurrencia equivalentes a las del abordaje abierto, con un perfil de complicaciones menor<sup>25-27</sup>. Sin embargo, faltan estudios prospectivos de mayor volumen para sugerir el abordaje robótico.

En cuanto al riesgo de recurrencia del cáncer testicular no seminoma en estadio patológico II, se reporta un riesgo del 30% a 5 años, la mayoría fuera del retroperitoneo. Esto permite inferir que existiría una eficacia potencialmente superior en el cáncer testicular tipo seminoma debido a su patrón de diseminación linfática predecible y ordenada, en contraste con los tipos no seminomatosos, como el coriocarcinoma, que tienden a diseminarse a través de la sangre.

Una ventaja importante de la cirugía es su aporte en el estadio patológico cetero, considerando que se reportó hasta un 14% de pacientes con estadio clínico II que resultaron tener linfonodos negativos, es decir, pN0, lo que significaría un alto porcentaje de pacientes sobretratados con QT, RT o ambas. En investigaciones recientes se ha descrito que el biomarcador miRNA371a-p podría ser útil para identificar a estos pacientes y evitar la cirugía; sin embargo, los resultados son controversiales y todavía no hay evidencia suficiente<sup>28,29</sup>.

En cuanto a los pacientes con estadio patológico pN1, pN2 y pN3, es preciso definir el tratamiento o seguimiento a posterior, dado que en los tres estudios presentados se realizó únicamente vigilancia, independientemente del estadio patológico de la



**Figura 2.** Plantilla unilateral modificada de SEMS. Límites: uréter derecho a uréter izquierdo sobre arteria mesentérica inferior, uréter derecho a aorta anterior bajo arteria mesentérica inferior y vena cava inferior por anterior hasta uréter sobre arteria mesentérica inferior, aorta por anterior a uréter izquierdo bajo arteria mesentérica inferior, respectivamente.

muestra obtenida, en contraste con los pacientes con enfermedad no seminomatosa, donde la recomendación actual posterior a LALA primaria para pacientes con estadio pN2 y pN3 es la QT. Esto podría explicar las tasas de recurrencia reportadas.

Considerando que la mayoría de las recurrencias fueron en el retroperitoneo (2/3), se puede sugerir que el uso de una plantilla bilateral con o sin QT adyuvante podría minimizar el riesgo. Esto último no ha demostrado diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida libre de recurrencia frente a observación en los estadios pN1, pN2 y pN3, como se ha reportado en un estudio<sup>12</sup>. Sin embargo, en contraste con los tres estudios anteriores, en un estudio en el cual se realizó LALA asociada a 1-2 ciclos de carboplatino en pacientes con seminoma en estadio clínico II A-B, los resultados obtenidos fueron sustancialmente mejores, con una tasa libre de recurrencia del 94%<sup>30</sup>. Por otro lado, el Memorial Sloan Kettering publicará pronto un reporte

de su experiencia utilizando plantillas bilaterales, lo que podría responder la interrogante de la efectividad o el resultado oncológico en cuanto a qué plantilla utilizar. En estudios futuros se debería considerar evaluar el rendimiento de la LALA bilateral asociada a carboplatino adyuvante.

Se puede sugerir que la tasa de recurrencia varía según la selección de los pacientes. En el estudio PRIMETEST se reportó la más alta tasa de recurrencia, siendo el único estudio que incluyó pacientes que habían recibido un ciclo de carboplatino previo o que presentaban linfonodos de hasta 5 cm. Sin embargo, no logró demostrar asociación de estos factores con el potencial riesgo de recurrencia, dado su acotado tamaño muestral. Posteriormente, en el SEMS se demostró una asociación significativa entre el riesgo de recurrencia y el periodo entre el diagnóstico imagenológico y la cirugía (54% vs. 12%), y no se encontró diferencia significativa entre la plantilla modificada unilateral y la bilateral.

Con el mismo enfoque de desescalar en el tratamiento del seminoma, se ha propuesto la combinación de RT + carboplatino, que en el estudio SAKK 01/10 logró una sobrevida libre de recurrencia a 3 años del 94%<sup>31</sup>. Sin embargo, faltan estudios que demuestren su seguridad a largo plazo, dado que sigue siendo una terapia sistémica. En el futuro es preciso realizar estudios aleatorizados que comparan LALA frente a RT + carboplatino.

El tratamiento del seminoma en estadio II representa un desafío en cuanto al balance entre eficacia oncológica y morbilidad asociada, pues todos los tratamientos conllevan complicaciones a corto y largo plazo, siendo las más preocupantes la aparición de nuevos tumores sólidos o hematológicos, toxicidad intestinal y riesgo cardiovascular en el caso de la QT y la RT. En cuanto a la LALA, destacan sus complicaciones posoperatorias, con mayor énfasis en la eyaculación retrógrada. Si bien esta última es una complicación poco habitual atribuible a las nuevas técnicas quirúrgicas, con rangos variables entre el 5-13%, no deja de ser relevante al momento de decidir el mejor tratamiento, considerando que la edad promedio de diagnóstico de cáncer testicular es a los 33 años. Por ello, un aspecto importante a consignar es el deseo y el estado de paternidad en los pacientes que serán sometidos a cirugía, para así poder realizar una consejería adecuada comunicando las distintas posibilidades, como la preservación espermática o la eventual obtención de espermios mediante electroeyaculación.

## Conclusión

La LALA es una opción de tratamiento con intención curativa para el cáncer testicular de tipo seminoma en estadio clínico II con linfadenopatías retroperitoneales de bajo volumen, asociado a baja morbilidad y escasa toxicidad a largo plazo en comparación con la QT y la RT. Es necesario realizar más estudios prospectivos y de mayor tamaño muestral para poder seleccionar adecuadamente a los pacientes y aumentar la eficacia oncológica.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

1. Park JS, Kim J, Elghiyat A, Ham WS. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e12390.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2020: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144:1941-53.
3. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl ML, Sauer R, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol*. 2003;21:1101-6.
4. Chung PW, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Jewett MA, Sturgeon JF, Tew-George B, et al. Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. *Eur Urol*. 2004;45:754-9; discussion 759-60.
5. Hellesnes R, Kvammen Ø, Myklebust TÅ, Bremnes RM, Karlisdottir A, Negaard HFS, et al. Continuing increased risk of second cancer in long-term testicular cancer survivors after treatment in the cisplatin era. *Int J Cancer*. 2020;147:21-32.
6. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:1513-23.
7. De Haas EC, Altena R, Boezen HM, Zwart N, Smit AJ, Bakker SJ, et al. Early development of the metabolic syndrome after chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol*. 2013;24:749-55.
8. Fung C, Dinh P Jr, Ardeshir-Rouhani-Fard S, Schaffer K, Fossa SD, Travis LB. Toxicities associated with cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy in long-term testicular cancer survivors. *Adv Urol*. 2018;2018:8671832.
9. Kerns SL, Fung C, Monahan PO, Ardeshir-Rouhani-Fard S, Abu Zaid MI, Williams AM, et al. Platinum Study Group. Cumulative burden of morbidity among testicular cancer survivors after standard cisplatin-based chemotherapy: a multi-institutional study. *J Clin Oncol*. 2018;36:1505-12.
10. Beck SD, Bey AL, Bihrl R, Foster RS. Ejaculatory status and fertility rates after primary retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol*. 2010;184:2078-80.
11. Heidenreich A, Albers P, Hartmann M, Kliesch S, Kohrmann KU, Krege S, et al. German Testicular Cancer Study Group. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol*. 2003;169:1710-4.
12. Tachibana I, Kern SQ, Douglawi A, Tong Y, Mahmoud M, Masterson TA, et al. Primary retroperitoneal lymph node dissection for patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell tumor-N1, N2, and N3 disease: is adjuvant chemotherapy necessary? *J Clin Oncol*. 2022;40:3762-9.
13. Neuenschwander A, Lonati C, Antonelli L, Papachristofilou A, Cathomas R, Rothermundt C, et al. Treatment outcomes for men with clinical stage II nonseminomatous germ cell tumors treated with primary retroperitoneal lymph node dissection: a systematic review. *Eur Urol Focus*. 2023;9:541-6.
14. Douglawi A, Calaway A, Tachibana I, Panizzutti Barboza M, Speir R, Masterson T, et al. Long-term oncologic outcomes after primary retroperitoneal lymph node dissection: minimizing the need for adjuvant chemotherapy. *J Urol*. 2020;204:96-103.
15. Warszawski N, Schmucking M. Relapses in early-stage testicular seminoma: radiation therapy versus retroperitoneal lymphadenectomy. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 1997;31(4):355-359.
16. Mezvrishvili Z, Managadze L. Retroperitoneal lymph node dissection for high-risk stage I and stage IIA seminoma. *Int Urol Nephrol*. 2006;38(3-4):615-619.
17. Hu B, Shah S, Shojaei S, Daneshmand S. Retroperitoneal lymph node dissection as first-line treatment of node-positive seminoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(4):e265-e269.
18. Tabakin AL, Shinder BM, Kim S, Rivera-Núñez Z, Polotti CF, Modi PK, et al. Retroperitoneal lymph node dissection as primary treatment for men with testicular seminoma: utilization and survival analysis using the National Cancer Data Base, 2004-2014. *Clin Genitourin Cancer*. 2020;18:e194-201.
19. Tachibana I, Alabd A, Tong Y, Piroozi A, Mahmoud M, Kern SQ, et al. Primary retroperitoneal lymph node dissection for stage II seminoma: is surgery the new path forward? *J Clin Oncol*. 2023;41:3930-8.
20. Hiester A, Che Y, Lusch A, Kuß O, Niegisch G, Lorch A, et al. Phase 2 single-arm trial of primary retroperitoneal lymph node dissection in patients with seminomatous testicular germ cell tumors with clinical stage IIA/B (PRIMETEST). *Eur Urol*. 2023;84:25-31.
21. Daneshmand S, Cary C, Masterson T, Einhorn L, Adra N, Boorjian SA, et al. Surgery in early metastatic seminoma: a phase II trial of retroperitoneal lymph node dissection for testicular seminoma with limited retroperitoneal lymphadenopathy. *J Clin Oncol*. 2023;41:3009-18.
22. Heidenreich A, Seelenmeyer F, Paffenholz P, Pfister D. Interim analysis of the prospective COTRIMS (Cologne Trial of Retroperitoneal Lymphadenectomy in Metastatic Seminoma) trial. *Rapid Abstract Session. En: 2023 ASCO GU Cancer Symposium. J Clin Oncol*. 2023;41(suppl 6; abstr 409).
23. Donohue JP, Foster RS. Retroperitoneal lymphadenectomy in staging and treatment. The development of nerve-sparing techniques. *Urol Clin North Am*. 1998;25:461-8.
24. Masterson TA, Cary C, Rice KR, Foster RS. The evolution and technique of nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy. *Urol Clin North Am*. 2015;42:311-20.
25. Pearce SM, Golan S, Gorin MA, Luckenbaugh AN, Williams SB, Ward JF, et al. Safety and early oncologic effectiveness of primary robotic retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer. *Eur Urol*. 2017;71:476-82.
26. Nason GJ, Hamilton RJ. Robotic RPLND for stage IIA/B nonseminoma: the Princess Margaret Experience. *World J Urol*. 2022;40:335-42.

27. Grenabo Bergdahl A, Måansson M, Holmberg G, Fovaeus M. Robotic retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer at a national referral centre. *BJUI Compass*. 2022;3:363-70.
28. Belge G, Grobelny F, Radtke A, Bodes J, Matthies C, Wülfing C, et al. Serum levels of microRNA-371a-3p are not elevated in testicular tumours of non-germ cell origin. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147:435-43.
29. Leão R, Albersen M, Looijenga LHJ, Tandstad T, Kollmannsberger C, Murray MJ, et al. Circulating microRNAs, the next generation serum biomarkers in testicular germ cell tumours: a systematic review. *Eur Urol*. 2021;80:456-66.
30. Cazzaniga WKN, Reid A, Huddart R, Mayer E, Nicol D. Outcomes of minimally invasive retroperitoneal lymph node dissection (Primary MI-RPLND) followed by adjuvant carboplatin (AUC7) for clinical stage IIa/b seminoma. European Association of Urology (EAU) annual meeting. *Eur Urol*. 2023;83:S1065.
31. Papachristofilou A, Bedke J, Hayoz S, Schratzenstaller U, Pless M, Henrich M, et al. Single-dose carboplatin followed by involved node radiotherapy for stage IIA and stage IIB seminoma (SAKK 01/10): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23:1441-50.