

Guías de Diagnóstico y Tratamiento en Oncología.

TUMORES GERMINALES TESTICULARES.

Autores:

Oncología Médica: Dra. Marta Osorio, Dr. Edmundo Rodríguez, Dr. Elías Gracia, Dr. Lorenzo Alfonso

Urología: Dr. Jorge Gonzáles, Dr. Celestino Labori, Dr. Antonio Bouzo

Radioterapia: Lourdes Pérez Peña

Anatomía Patológica: Dr. Santiago Quintero

1. Esp. II Grado en Oncología. Profesor Asistente. Investigador Auxiliar. Jefe Servicio de Quimioterapia Experimental. INOR
2. Esp. I Grado en Oncología. Profesor Instructor. Investigador Aspirante. Servicio de Quimioterapia Experimental. INOR
3. Esp. II Grado en Oncología. Investigador Agregado. Servicio de Quimioterapia Experimental. INOR
4. Doctor en Ciencias Médicas. Esp. II Grado en Oncología. Profesor Consultante. Investigador Titular. Servicio de Quimioterapia Experimental. INOR
5. Doctor en Ciencias Médicas. Esp. II Grado en Anatomía Patológica. Profesor Consultante. Investigador Titular. Dpto. Anatomía patológica. INOR
6. Esp. I Grado en Urología. Jefe Servicio Urología. INOR
7. Esp. I Grado en Urología. Servicio Urología. INOR
8. Esp. I Grado en Urología. Servicio Urología. INOR

Área que abarca la guía.

Tumores de Células Germinales de testículo

A quien va dirigida.

Especialistas en Urología y en Oncología

INTRODUCCIÓN

Los tumores testiculares, aunque raros, son los más frecuentemente observados en hombres jóvenes, entre 15 y 35 años de edad. En nuestro país su incidencia es baja. Su incidencia mundial va en aumento, sin conocerse causas para este hecho. En el año 2002 se reportaron 38 casos nuevos lo que representó un tasa cruda de 0.6 x 100 000 habitantes. En cuanto a la mortalidad en el 2005 se reportaron 19 defunciones para una tasa de 0.3 x 100 000 habitantes.

Más del 90% son tumores testiculares son de tipo germinal. Estos despiertan un gran interés debido al impacto social que causan al aparecer en etapa fértil de la vida y por su alta curabilidad, aun en estadio avanzado, explicada por la alta sensibilidad que muestran al Cisplatino, característica que los hace el modelo de tratamiento para los tumores sólidos.

Los tumores germinales de testículo se dividen, de forma general, en dos subtipos: Tumores seminomatosos y no seminomatosos, aunque en un porcentaje importantes estas histología pueden coincidir considerandose entonces al tumor como mixto. En el caso de los pacientes con la variante seminoma la tasa de curación excede el 90% cuando se analizan todos los estadios combinados. Para los pacientes con enfermedad en estadio inicial, la tasa de curación se aproxima al 100%.

El nivel de experiencia en el manejo de estas neoplasias por parte del oncólogo y la institución influyen significativamente en las cifras de supervivencia. Por lo que es muy importante que estos pacientes sean atendidos dentro del marco de equipos multidisciplinarios con entrenamiento en el tratamiento de estas neoplasias.

Diagnostico y Estadiamiento.

a) Anamnesis:

- Antecedentes familiares de cáncer de testículo
- Criptorquidia, orquidopexia
- Esterilidad, planes de paternidad
- Cirugía escrotal previa o herniorrafia inguinal
- Sintomatología actual
- Hidrocele

b) Examen Físico

- Examen del testículo afecto y el contralateral
- Revisión de cicatrices previas (orquiectomía, incisiones trans -escrotales, herniorrafias
- Ganglios inguinales son **excepcionales** (solo en cirugía escrotal previa u otra condición)
- Examen del abdomen (Búsqueda de masa retroperitoneal palpable o hepatomegalia)
- Examen de fosas supraclaviculares. (adenopatías)
- Presencia de Ginecomastia

c) Exámenes Complementarios

Análisis de laboratorio

- Hemograma con diferencial conteo de plaquetas y eritrosedimentación
- Perfil renal (creatinina, uratos, filtrado glomerular, parcial de orina)
- Perfil hepático. (TGP, TGO ,Fosfatasa Alcalina)

Imágenes:

- **Ultrasonido testicular** en casos vírgenes de tratamiento
- **Ultrasonido de abdomen y pelvis.**
- **TAC torácico-abdomino- Pélvico** (puede ser substituido en casos de seminoma por Rx de tórax y TAC de abdomen y pelvis, pero no en los No Seminomatosos, en los que el 10% puede tener metástasis pulmonares con Rx convencional negativo)
- Resonancia magnética nuclear o TAC de cráneo si necesario

Marcadores Tumorales:

Deben realizarse evaluación al diagnóstico (previo a la cirugía). Tienen valor diagnóstico, pronóstico y para el seguimiento

- Alfa feto proteína
- Beta HCG
- Deshidrogenasa Láctica (LDH)

Histopatología e Inmunohistoquímica

Es imprescindible el análisis del testículo con su cordón espermático (pieza de orquiectomía radical)

Lo más importante:

Definir si SEMINOMA o NO SEMINOMA + factores histológicos de riesgo

- Ausencia de elementos histológicos distintos de seminoma
- Ausencia de marcaje para Alfafetoproteína y niveles sericos de la misma
- invasión vascular y linfática
- Invasión de las capas del testículo (imprescindibles para categorías T)

TRATAMIENTO

Consideraciones generales en el tratamiento de los TCG de testículo.

Manejo de tumor testicular.

Ante la sospecha de un TCG testicular se recomienda:

1. Estudio de marcadores tumores preoperatorios (β -HCG, α -feto proteína, LDH)
2. Realizar orquiectomía radical por vía inguinal con ligadura alta del cordón espermático. La orquiectomía transescrotal impide realizar una correcta evaluación anátomo-patológica del cordón espermático lo que conspira contra correcto estadiamiento del tumor.
3. No se recomienda realizar BAAF del testículo. Los TCG en su mayoría presentan un componente mixto por lo que se hace necesario para su diagnóstico la evaluación de toda la pieza quirúrgica.

La observación en estadio I

1. El paciente deberá tener la posibilidad de realizar un seguimiento estricto.
2. En el caso de los seminomas se recomienda principalmente esta opción en pacientes que tengan contraindicaciones a la radioterapia (ver abajo)

Tratamiento con quimioterapia

1. El Cisplatino es superior al Carboplatino en los esquemas de PQT, por lo que no se deben intercambiar el uno por el otro.
2. En caso de contraindicación al uso inicial del Cisplatino por disfunción renal se usará Carboplatino con una dosis equivalente a un AUC 7. Una vez restablecida la función renal se deberá cambiar a Cisplatino
3. El esquema VIP no es superior al BEP como 1ra línea en los pacientes de mal pronóstico.
4. El uso de quimioterapia a altas dosis con rescate utilizando trasplante de células madres periféricas no ha demostrado ser superior a la quimioterapia de primera línea con BEP.

Masa Residual

1. Si masa residual después de la Quimioterapia con marcadores (-), valorar cuidadosamente Cirugía.

SEMINOMA

Estadio I

Cirugía:

- Orquiectomía Radical por vía inguinal con ligadura alta del cordón.

Adicionalmente: 3 opciones a plantear al paciente

Radioterapia:

Dirigida a Ganglios Paraorticós, y Pélvicos ipsilaterales. (Campo en pata de perro.) Dosis: 25 - 30 Gy

Quimioterapia:

Carboplatino: AUC 7. 1 o 2 ciclos con un intervalo de 21 días

Observación estricta

- § Si riñón en herradura o pélvico
- § Enfermedad inflamatoria del intestino
- § Radioterapia previa sobre el abdomen
- § T1-T2

Estadio IIa-IIb (enfermedad retroperitoneal < de 5 cm).

Cirugía: Ídem

Radioterapia:

Campo paraaortico y pélvico ipsilateral

Dosis: 30 – 35 Gy...

vs

Quimioterapia:

3 ciclos de BEP ó 4 ciclos de EP

Estadio IIc. (Enfermedad retroperitoneal > de 5 cm)

Cirugía: ídem

Quimioterapia:

Es la única elección.

4 ciclos de EP o 3 ciclos de BEP

Estadio III

Cirugía: ídem

Adicionalmente

Quimioterapia: 4 ciclos de BEP

TUMORES GERMINALES NO SEMINOMATOSOS

Estadio Ia: (T1NOMO: Tumor limitado al testículo o al epidídimo sin invasión vascular ni infiltración de la túnica vaginal)

Recomendaciones:

- Seguimiento Estricto
- Quimioterapia
BEP: 2 ciclos

La selección se realiza de acuerdo a:

Situaciones Especiales:

- § Estadios Is+
- § Pacientes con tratamiento quirúrgico inadecuado
- § Imposibilidad de seguimiento estricto al paciente

Estadio Ib (T2, T3, T4 N0M0: tumor limitado al testículo pero con invasión vascular, invasión de la túnica vaginal, del cordón espermático o del escroto) la conducta la deciden:

Recomendaciones:

- Seguimiento Estricto
- Quimioterapia
BEP: 2 ciclos

La selección se realiza de acuerdo a la presencia de factores de riesgo de metástasis ocultas a partir de la biopsia del tumor primario

- Invasión vascular linfática o venosa
- Componente de Carcinoma Embrionario
- Índice de proliferación elevado (AcM Mib-1 +++ , Ki-67 +++)

Estadio IIa, IIb

Para la selección terapéutica se debe tener en cuenta la clasificación pronóstica del IGCCCG

Grupo de buen pronostico:

Quimioterapia:

BEP: 3 ciclos
EP: 4 ciclos

Grupo de pronóstico Intermedio o Malo

Quimioterapia:

4 ciclos de BEP

Estadio IIc-III

Quimioterapia:

4 ciclos de BEP

Situaciones Especiales:

Enfermedad Refractaria:

Se distinguen 2 grupos:

Pacientes refractarios al Cisplatino:

- En ellos, menos del 10% se benefician con el esquema VIP. Se recomiendan, por ello, esquemas de 2da y 3ª línea como: BOMB- EPI y EMA – CO. (Terapéutica alternante). Este último se recomienda en aquellos pacientes con β HCG como marcador elevado.

Pacientes en recaída tardía: (entre 2 y 15 años)

- Se recomienda el VIP, que produce respuestas en el 25 al 30 % de los pacientes que inicialmente respondieron.
- Como 2da línea: BOMB – EPI y EMA – CO.

Otras posibilidades: Monoquimioterapia y Combinaciones:

Producen respuestas hasta del 25% en pacientes politratados

- Paclitaxel
- Paclitaxel + Ifosfamida +Platino

Enfermedad Residual

Seminoma

- Masas < de 3 cm. observación
- Masas > de 3 cm.: Cirugía ± Quimioterapia si Tumor viable

NO seminoma

- Si marcadores (+) Cirugía y Quimioterapia de acuerdo a los resultados de la Biopsia con un esquema de 2da línea.(VIP-TIP)
- Si marcadores (–) valorar cuidadosamente la cirugía caso a caso. Quimioterapia de acuerdo a los resultados histológicos.

Situaciones Adversas para el inicio del tratamiento:

- **Estado general >2:** No contraindica el inicio del tratamiento.
- **Estado general >2 con insuficiencia respiratoria** retrasar la indicación del Bleomycin en el esquema de PQT. **Nunca se debe reducir dosis**, sino mantener la INTENSIDAD DE DOSIS REQUERIDA.
- **Uropatía Obstructiva:** Realizar nefrostomía

- **Trombosis venosas por compresión de masa ganglionares:** Uso de anticoagulantes: Heparina Sódica por vía EV o Heparina de bajo peso molecular por vía SC. A continuación, tratamiento oral o parenteral por 3 meses.
- **Síndrome del Crecimiento del Teratoma:** Incremento del tamaño del tumor durante o después de finalizada la Quimioterapia. En casos de Tumores No Seminomatosos, con cifras normales de los marcadores tumorales y ausencia de T. Germinal, pero con antecedentes de la presencia de teratoma. Debe sospecharse para poder realizar Cirugía a tiempo.

Seguimiento:

Durante el tratamiento:

Control clínico: hemograma y bioquímica sanguínea con aclaramiento de de creatinina antes de cada ciclo de QTP.

Hemograma semanal durante la radioterapia.

Marcadores tumorales antes de cada ciclo

Al finalizar el tratamiento:

Repetir la evaluación inicial

Anamnesis y Examen físico (evaluar la toxicidad al tratamiento)

Rx tórax, TAC de tórax si necesario

US abdomen y pelvis

TAC de abdomen y pelvis

US del testículo residual (Buscar calcificaciones y patrón de las mismas)

Hematología

Bioquímica sanguínea

LDH

Marcadores tumorales

Seguimiento post tratamiento

Durante el primer año: control **cada 2 meses**

Anamnesis y examen físico

Marcadores tumorales

Hematología y bioquímica sanguínea

US de abdomen, pelvis y testículo residual

TAC abdomen y pelvis (cada 6 meses)

Si implantofix, mantenimiento de la permeabilidad del catéter

Durante el 2do y 3er años: Control cada 3 meses

Anamnesis y examen físico

Marcadores tumorales

Hematología y bioquímica sanguínea
US de abdomen y pelvis y testículo residual
TAC abdomen y pelvis anual + Rx tórax (anual)

4to al 5to años: Control cada 6 meses

Anamnesis y examen físico
Marcadores tumorales
Hematología y bioquímica sanguínea
US abdomen, pelvis y testículo residual
TAC abdomen y pelvis + Rx tórax (anual)

Después del 5to año: Control anual

Bibliografía:

1. Registro Nacional del Cáncer. Datos de 1999-2005
2. José R. Germa y cols. "Tumores Germinales. Documentos de consenso en Oncología". Febrero 2000
3. Holland and Frei. Cancer Oncology. Edición 2000
4. Colectivo de autores del Instituto Catalán de Oncología. (ICO) Oncología. Tumores Germinales 2000
5. AJCC TNM Classification of Malignant Tumours. 6th Edition. 2002
6. International germ Cell Consensus Classification. : A prognostic factor based staging for Metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol 1997, 15: 594-6
7. Schmoll HJ, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European germ Cell cancer Consensus Group (EGCCCG) Ann of Oncol 2004 15: 1377-1399
8. NCCN: Practice Guidelines in oncology. Testicular cancer. V.1 2006
9. Fossa SD, and Magelssen H Fertility and reproduction after chemotherapy of adult cancer patients: malignant lymphoma and testicular cancer. Ann of Oncol 2004 15: supplement 4: 259-265.
10. Rt. Oliver . M. Mason. Et al. A randomized comparison of single agent Carboplatin with radiotherapy in the adjuvant treatment of stage I seminoma of the testis, following orchidectomy. MRC TE 19/EORTC 30982 Abstract 4517 ASCO meeting 2004
11. Bokemeyer C., Kollsmannsberger C., Hartman JT., and Follow – up after primary treatment for germinal testis tumours: Curable disease treated non-surgically. Annals of Oncology. Vol 11, 2000 (3): 73-79
12. Vergouwe I, Steyerberg EW, et al: Predictors of occult metastases in clinical stage I nonseminoma: a systematic Review. J Clin Oncol, 2003; 21: 4092-4099
13. Saxman SB., Finch D., Gonin R., et al. Long term follow –up of a phase III study of three versus four cycles of Bleomycin, Etoposide and Cisplatin in favourable – prognosis germ cell tumors. The Indiana University experience. J Clin Oncol 1998; 16: 702-706.
14. G Varuni Kondagunta, Joel Sheinfeld, et al. Relapse free and overall survival in patients with pathologic stage II Nonseminoma germ cell cancer treated with

Etposide and Cisplatin adjuvant therapy. J clin Oncol 22: 464-467 2004 by American Society of Clinical Oncology.

15. Motzer RJ et al Paclitaxel, Ifosfamide and Cisplatin- second line therapy for patients with relapsed Testicular Germ Cell Cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 2413-2418

16. Oyan B and Koc Y. is time to discontinue using high-dose chemotherapy for salvage of patients with advanced germ-cell tumours failing first-line chemotherapy? Letters to the editor. Ann of Oncol 2006; 17:349-354

17. Loehrer P, Ahlering TE et al. Testicular Cancer. In: Cancer Management: a multidisciplinary approach. Fifth edition 2001

18. Bosl GJ, Bajorin DF, Sheinfeld J, et al.: Cancer of the testis. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 1269-90.

Anexo 1: Clasificación TNM de la AJCC

TNM Clasificación Clínica

T: Tumor primario

La extensión se clasifica después de la orquiectomía radical. Se usa Tx.

N: Ganglios Regionales

Nx: Los ganglios regionales no pueden evaluarse.

N0: No metástasis ganglionares

N1 Metástasis ganglionar menor de 2 cm en su diámetro mayor, o múltiples ganglios menores de 2 cm de diámetro mayor.

N2 Metástasis ganglionares de 2 cm o mas formando masas mayores de 2 cm pero menores de 5, o múltiples ganglios, mayores de 2 cm pero menores de 5.

N3 Metástasis ganglionar en masas mayores de 5 cm.

M: Metástasis a Distancia

Mx : las metástasis no son detectables

M0 No metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

M1a : Ganglios Linfaticos no regionales o metastasis pulmonares

M1b Otras metastasis a distancia

p TNM Clasificacion Patológica

pT: Tumor primario

pTx: El tumor primario no es detectable

pT0: No evidencia de tumor primario. (ejm. Cicatriz testicular)

PTis: carcinoma in situ (neoplasia germinal intratubular)

pT1: Tumor limitado al testículo y epidídimo sin invasión vascular ni linfática. El tumor puede invadir la túnica albugínea pero no la túnica vaginalis.

pt2 Tumor limitado al testículo con invasión vascular y linfática o tumor que toma la albugínea y la túnica vaginalis.

pt3: Tumor que invade el cordón espermático con o sin invasión vascular o linfática

pt4: Tumor que invade el escroto con o sin invasión vascular.

PN: Ganglios regionales.

PNx Los ganglios regionales no pueden ser detectados

pN0: No ganglios regionales

pN1 Metástasis con una masa ganglionar menor o igual a 2 cm en su diámetro mayor, y menos de 5 ganglios positivos ninguno mayor de 2 cm en su diámetro mayor.

pN2: Metástasis con masas ganglionares mayores de 2 cm pero no mayores de 5 cm o más de 5 ganglios positivos, no mayores de 5 cm o evidencia de invasión extraganglionar

pN3: Metástasis con masas ganglionares mayores de 5 cm en su mayor dimensión.

pM: Metástasis a distancia

Corresponde a la categoría M

S: Marcadores Tumorales Sericos

Sx: Marcadores tumorales no disponibles

S0: Marcadores tumorales en limites normales

S1: LDH menor de 1,5 veces el mayor valor normal

Alfafetoproteina: 1,000 ng/ml

Beta HCG : menor de 5,000 mUI/L

S2: LDH entre 1,5 y 10 veces el valor normal

Beta HCG entre 5,000 y 50,000 mUI/L

Alfafetoproteina entre 1000 y 10,000 ng/ml

S3: LDH Mayor de 10 veces el valor normal

Alfafetoproteina Mayor de 10,000 ng/ml

Beta HCG: Mayor de 50,000MUI/L

Clasificación por estadios

Estadio 0	PT1s	N0	M0	S0
Estadio Ia	pT1	N0	M0	S0
Estadio Ib	pT2	N0	M0	S0
	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
Estadio Is	Cualquier pT/Tx	N0	M0	S1-3
Estadio II	Cualquier pT/Tx	N1-3	M0	Sx
Estadio IIa	Cualquier pT/Tx	N1	M0	S0-1
Estadio IIb	Cualquier pT/Tx	N2	M0	S0-1
Estadio IIc	Cualquier pT/Tx	N3	M0	S0-1
Estadio III	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1	Sx
Estadio IIIa	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1a	S0-1
Estadio IIIb	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M0-M1a	S2
Estadio IIIc	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M0-M1a	S3

Anexo 2 :Clasificación Pronostica del IGCCCG

	Buen pronostico	Pronostico Intermedio	Mal pronostico
	56% TGNS	28% TGNS	16% TGNS
	SG:92%	SG: 80%	SG:48%
NO SEMINOMA	AFP<1000ng/ml	AFP: 1000-10000 ng/ml	AFP>100000 ng/ml
	BHCG<5000UI/L	BHCG: 5000-50000 UI/L	BHCG>50000 UI/L
	LDH<1,5N	LDH.1.5 -10N	LDH>10N
	(todos los criterios)	(Alguno de los criterios)	(Alguno de los criterios)
	No Metástasis viscerales Extrapulmonares	No Metástasis Viscerales Extrapulmonares	Metástasis viscerales extrapulmonares Primario mediastinico
	90% seminomas	10% seminomas	
SEMINOMA	SG: 86%	SG: 72%	
	No metástasis extrapulmonares	Metástasis Viscerales Extrapulmonares	

SG: Sobrevida global a 5 años

Elementos Indispensables:

- ✚ Nivel sérico de los marcadores tumorales
- ✚ Volumen Tumoral
- ✚ Sitio y numero de metástasis
- ✚ Tratamientos previos.

Anexo 3: Esquemas de Quimioterapia

BEP

CDDP	20 mg/m ²	IV (infusión)	días 1 al 5
Etoposido	100 mg/m ²	IV (infusión)	días 1 al 5
Bleomycin	30 mg	IM	Día 2 y continuar semanal por 12 dosis

Repetir cada 21 días

EP

CDDP	20 mg/m ²	IV (infusión)	días 1 al 5
Etoposido	100 mg/m ²	IV (infusión)	días 1 al 5

Repetir cada 3 semanas

VIP

CDDP	20 mg/m ²	IV (infusión)	días 1 al 5
Etoposido	100 mg/m ²	IV (infusión)	días 1 al 5
Ifosfamida	1.2 mg/m ²	IV (infusión)	días 1 al 5
MESNA	20% de la dosis de ifosfamida a las 0, 4 y 8 horas del inicio de la infusión de ifosfamida.		

Repetir cada 3 semanas

VeIP

CDDP	20 mg/m ²	IV (infusión)	días 1 al 5
Vinblastina	0.11 mg/m ²	IV (Bolus)	días 1 y 2
Ifosfamida	1.2 mg/m ²	IV (infusión)	días 1 al 5
MESNA	20% de la dosis de ifosfamida al inicio de la infusión a las 4 y 8 horas.		

Repetir cada 3 semanas

TIP

Paclitaxel*	175-250 mg/m ²	IV (infusión)	Día 1
CDDP	20 mg/m ²	IV (infusión)	días 1 al 5
Ifosfamida	1.2 mg/m ²	IV (infusión)	días 1 al 5
MESNA	20% de la dosis de ifosfamida a las 0, 4 y 8 horas del inicio de la infusión de ifosfamida.		

Repetir cada 3 semanas

* El paclitaxel se administra escalando la dosis por ciclo 175, 215 y 250 mg/m² en el 1er, 2do y 3er ciclo respectivamente. El 4to ciclo se administra también a dosis de 250 mg/m².

(Premedicación para la administración del Paclitaxel se realiza 12 horas previas a la infusión con dexametasona 20 mg y 30 minutos previos con Cimetidina, 300 mg, Dexametasona 12 mg Difenhidramina 40 mg, IV)

BOMP- EPI**BOMP**

Metrotexate	100 mg/m ²	IV (Bolus)	Día 1
Metrotexate	200 mg/m ²	IV (Infusión 12 horas)	Día 1
Vincristina	2 mg	IV (Bolus)	Día 1
Ácido Folínico	15 mg	IV u oral	24 horas posterior al inicio del MTX 4dosis con intervalos de 12 horas
Bleomicina	30	IM	Día 2 y continuar semanal por 12 dosis
CDDP	100 mg/m ²	IV (infusión)	Día 3

EPI

CDDP	25 mg/m ²	IV (infusión)	días 1 al 4
Etoposido	120 mg/m ²	IV (infusión)	días 1 al 4
Ifosfamida	1.3 mg/m ²	IV (infusión)	días 1 al 4
MESNA	300 mg/m ²	IV unido a la ifosfamida	después administrar a las 4 y 8 horas del inicio de la infusión de ifosfamida.

Alternar ambos cada 3 semanas

EMA-CO**EMA**

Metrotexate	100 mg/m ²	IV (Bolus)	Día 1
Metrotexate	200 mg/m ²	IV (Infusión 12 horas)	Día 1
Actinomicina-D	600 mg/m ²	IV (infusión corta)	Días 1 y 2
Ácido Folínico	15 mg	IV u oral	24 horas posterior al inicio del MTX 4dosis con intervalos de 12 horas

CO

Vincristina	2 mg	IV (Bolus)	Día 8
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	IV	Día 8

Repetir cada 2 semanas entre cada seccion.