

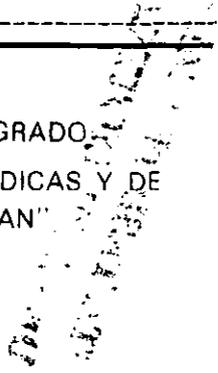
11235



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y DE NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

288346



NEOPLASIAS TESTICULARES DE CELULAS GERMINALES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y DE NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

TESIS DE POSTGRADO

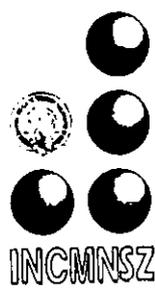
PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA MEDICA

P R E S E N T A :

DR. CESAR ESTUARDO HERNANDEZ MONROY

ASESOR: DR. EUCARIO LEON RODRIGUEZ



MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA.

A DIOS:

Por haber permitido mi existencia, por haberme dado la oportunidad de desarrollar una familia y una carrera , así como por darme fuerza espiritual y física en los momentos difíciles de mi profesión.

A MI FAMILIA:

A quienes me debo, por quienes vivo cada día con la ilusión de amanecer un día mas. DIANA, amor de mi vida, Gracias por amarme, MARIA FERNANDA, MARIA JOSE Y SEBASTIAN, mis retoños, espero verlos crecer y sembrar un buen ejemplo, Gracias por compartir tantos momentos, Gracias por permitirme sentir que estoy VIVO...

A MIS PADRES Y HERMANOS:

Con profunda admiración, por eso que no se aprende estudiando, por su experiencia, y por su amor, Gracias Don César Augusto y gracias Doña Maria Irene, siempre los tendré en mi corazón, Gracias Mynor, compartimos tanto de niños y seguimos compartiendo tanto, es que eres mi pequeño hermano aún...

A MIS MAESTROS:

Primero por ser mis amigos y luego por dirigir mi educación, mil gracias a todos con especial afecto a Dr. Eucario León Rodríguez y Dr. Ricardo Sosa Sánchez. Me siento dichoso de haber sido alumno de médicos prestigiosos en este país.

AL INCMNSZ:

Institución prestigiosa a nivel mundial, espero haber heredado la Mística y contribuir al desarrollo de mi país, tal y como lo aprendí...

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS RESIDENTES:

Gracias por haber compartido los momentos profesionales, por haberme enseñado y permitido enseñar, así como por los momentos de la vida cotidiana, que tantos recuerdos genera y que se constituyen en inolvidables.

AL IGSS:

Por haber confiado en mi la responsabilidad de esta carrera, y por el apoyo financiero que permitió mi desarrollo.

FINALMENTE AL PUEBLO DE MEXICO:

Que me aceptó y luego me adoptó, gracias por confiar en mi y por ayudarme, por darme la oportunidad de servirlos, y por enseñarme en la vida, Gracias, y mil Gracias especialmente a quienes me apoyan con fuerza espiritual, nunca los olvidaré.....

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y DE
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRAN"

NEOPLASIAS TESTICULARES DE CÉLULAS GERMINALES EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y DE NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

~~Dr. Luis F. Uscaño~~
Subdirector de Enseñanza I.N.C.M.N.S.Z.


INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Ricardo Sosa Sánchez
Profesor Titular de Oncología Médica I.N.C.M.N.S.Z.

Dr. Eucario León Rodríguez
Coordinador de Hemato-Oncología I.N.C.M.N.S.Z.
ASESOR



Dr. César Estuardo Hernández Morroy
Residente III de Oncología Médica

FACULTAD DE MEDICINA
I.N.C.M.N.S.Z.
Sec. de Servs. Escolares
ENE. 30 2001
Unidad de Servicios Escolares
PPL de Posgrado

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN	3
II.	JUSTIFICACIÓN	17
III.	OBJETIVOS	18
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS	19
V.	RESULTADOS	20
VI.	DISCUSIÓN	39
VII.	CONCLUSIONES	43
VIII.	ANEXOS	44
IX.	BIBLIOGRAFÍA	45

I. INTRODUCCIÓN.

Las neoplasias testiculares de células germinales constituyen los tumores malignos mas comunes en los hombres jóvenes además de representar un modelo de malignidad curable. Aproximadamente el 50% de los pacientes se presentan como seminomas puros y el 50% restante como tumores mixtos agrupados como no-seminomas. La edad media de presentación es de 33 a 35 años. La criptorquidea es un factor de riesgo claramente establecido.(1) La sobrevivida a 5-años se ha incrementado dramáticamente durante los últimos treinta años de 63% en los 1960s a mas de 90% en los 1990s. (2) Esta mejoría es atribuida a la identificación de algunos marcadores tumorales, el advenimiento de regímenes efectivos de quimioterapia basada en cisplatino, y la integración apropiada de quimioterapia sistémica y cirugía. (3,4)

PRESENTACIÓN INICIAL.

La presentación patognomónica de un tumor primario testicular es una masa no dolorosa. Sin embargo la mayoría de pacientes se presentan con sintomatología de dolor testicular difuso, edema, endurecimiento o una combinación de los mismos. El 10% de los tumores de origen germinal se presentan extragonadalmente siendo el mediastino y el retroperitoneo los sitios mas comunes. El diagnóstico generalmente se realiza por orquiectomia y análisis histopatológico, apoyado en la elevación de algunos marcadores tumorales.

HISTOLOGÍA.

Los tumores de células germinales son clasificados en 2 subgrupos mayores: seminomas y no-seminomas. La clasificación mas usada en Norte América y Europa es la de la Organización Mundial de la Salud. (5)

Clasificación de tumores de células germinales de la OMS.

Seminoma

- Típico (clásico)
- Anaplásico

Carcinoma Embrionario

Teratoma

- Maduro
- Inmaduro
- Con diferenciación maligna

Coriocarcinoma

Tumor de Saco de Yolk

Tumor de células germinales mixto

GENÉTICA.

Estudios de citogenética molecular han identificado multiplicación del cromosoma 12p, manifestado como i12p o duplicación del 12p como único cambio en tumores de células germinales con utilidad de marcador diagnóstico. La quimiosensibilidad de estos tumores se refleja por la sobre-expresión de p53 "Wild-type" y la ausencia de mutaciones de p53.(1)

SEMINOMA.

Representa el 50% de los tumores germinales y aparece más frecuentemente en la 4ta década de la vida. La forma clásica consiste de grupos de células grandes con abundante citoplasma, con núcleo hiper cromático y nucleolo prominente. Un infiltrado linfocítico o reacción granulomatosa con células gigantes o ambas están usualmente presentes. Células Trofoblásticas gigantes capaces de producir Gonadotropina Corionica Humana (GCH) están presentes en el 15 a 20% de los casos. La presencia de cualquier tipo celular no-seminomatoso (diferente a sincitiotrofoblasto) confiere un pronóstico y manejo de tumor no-seminomatoso.

NO-SEMINOMA.

La histología de No-seminomas comprende cerca del 50% de los tumores germinales y se presentan mas frecuentemente en la 3ra década de la vida. La mayor parte de los mismos son mixtos consistiendo de 2 o mas tipos celulares incluyendo componentes seminomatosos.

ESTADIAJE.

Una evaluación inicial es necesaria para definir la extensión de la enfermedad y definir el tratamiento apropiado. La misma debe incluir examen patológico del tumor primario, examen físico, determinación de marcadores tumorales (alfa-feto-proteína, gonadotropina corionica humana, deshidrogenasa láctica), y estudios radiograficos (rayos X de tórax, tomografía axial computada, resonancia magnética nuclear).

TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA: Es el método de elección para identificar metástasis arriba y abajo del diafragma. Es absolutamente necesaria para valorar el retroperitoneo en todos los pacientes. Usualmente es normal en el 70% de los seminomas y en el 30% de los no-seminomas de recién diagnostico. Así mismo constituye un instrumento útil para el seguimiento de los pacientes en la detección de recurrencias.

MARCADORES TUMORALES: **AFP:** La concentración normal es menor a 15ng/ml. La producción de AFP esta restringida a los carcinomas de células embrionarias y tumor de senos endodermicos. La vida media es de 5 a 7 días. Por definición, los seminomas no incrementan la AFP. **GCH:** Elevaciones pueden establecerse en seminomas puros (15 a 25%) así como en tumores no-seminomatosos. La vida media es de 18 a 36 horas. **DHL:** Este marcador tiene utilidad pronostica importante en tumores avanzados, y se encuentra incrementado en el 60% de los tumores avanzados no-seminomatosos y en el 80% de los seminomas avanzados.

CLASIFICACIÓN TNM.

La revisión de los grupos de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) recomendó la mas reciente clasificación (1996), y la Union Internationale Centre le Cancer (UICC) adoptó la misma. Básicamente el estadio I esta confinado al testículo, el estadio II confinado al retroperitoneo y el estadio III representa enfermedad supradiaphragmatica, otros sitios ganglionares, o enfermedad visceral.

Clasificación TNM. American Joint Committee on Cancer.

TUMOR PRIMARIO.

- PTx Tumor primario sin poder evaluarse. (No orquiectomia realizada).
PT0 No tumor primario (histología negativa).
PTis Carcinoma in situ.
PT1 Tumor limitado al testículo y al epididimo sin invasión vascular-linfática. Puede invadir la túnica albuginea pero no la túnica vaginalis.
PT2 Tumor limitado al testículo y al epididimo con invasión vascular-linfática o extensión a la túnica albuginea pero no a la túnica vaginalis.
PT3 Tumor que invade el cordón espermatico.
PT4 Tumor que invade el escroto.

GANGLIOS LINFÁTICOS.

Clínicos.

- Nx Ganglios sin poder evaluarse.
N0 Ganglios regionales sin metástasis.
N1 Ganglios regionales menores a 2cms. en su dimensión mayor. (Único o varios).
N2 Ganglios regionales mayores a 2cms. pero menores a 5cms. En su dimensión mayor. (Único o varios).
N3 Ganglios regionales mayores a 5cms. En su dimensión mayor. (Único o varios).

Patológicos.

Se agrega (P) a los mismos criterios cuando se realiza un procedimiento quirúrgico.

METÁSTASIS A DISTANCIA.

- M0 No evidencia de metástasis.
M1 Metástasis pulmonares o metástasis ganglionares no regionales.
M2 Metástasis viscerales no pulmonares.

MARCADORES TUMORALES.

	DHL*	GCH(mUI/ml)	AFP(ng/ml)
S1	< 1.5 x N	< 5,000	< 1,000
S2	1.5 - 10 x N	5,000 a 50,000	1,000 a 10,000
S3	> 10 x N	> 50,000	> 10,000

ESTADIO POR GRUPOS.

ESTADIO I

IA	T1, N0, M0, S0
IB	T2, N0, M0, S0 T3, N0, M0, S0 T4, N0, M0, S0
IS	cualquier T, N0, M0, cualquier S

ESTADIO II

IIA	cualquier T, N1, M0, S0 cualquier T, N1, M0, S1
IIB	cualquier T, N2, M0, S0 cualquier T, N2, M0, S1
IIC	cualquier T, N3, M0, S0 cualquier T, N3, M0, S1

ESTADIO III

IIIA	cualquier T, cualquier N, M1, S0 cualquier T, cualquier N, M1, S1
IIIB	cualquier T, cualquier N, M0, S2 cualquier T, cualquier N, M1, S2
IIIC	cualquier T, cualquier N, M1, S3 cualquier T, cualquier N, M2, cualquier S

N indica el limite superior normal para el ensayo de DHL.

FACTORES PRONÓSTICOS.

El 70 al 80% de los pacientes con enfermedad no-seminomatosa avanzada y del 90 a 100% de los pacientes con enfermedad seminomatosa avanzada son curados con quimioterapia a base de cisplatino. Sin embargo dentro de la enfermedad avanzada es necesario establecer aquellos que tiene buen riesgo o buen pronóstico y aquellos que tienen pobre riesgo o pobre pronóstico.

ENFERMEDAD LOCALIZADA.

En los 1980s se reconocieron ciertas características de los especímenes de orquiectomia que predecían metástasis a ganglios retroperitoneales en tumores no-seminomatosos estadios clínicos I.(6) Subsecuentemente estudios del Medical Research Council (MRC) en Gran Bretaña han confirmado, en un estudio grande y prospectivo de vigilancia para no-seminomas estadios clínicos I, que la invasión vascular y linfática, la presencia de carcinoma embrionario y la ausencia de componentes de Saco de Yolk en el tumor primario son predictores de metástasis retroperitoneales. (7) El estudio demostró que los pacientes que tuvieron 3 o 4 factores de riesgo tuvieron aproximadamente un 50% de chance de tener metástasis retroperitoneales. Paralelamente aquellos que tuvieron de 0 a 2 factores de riesgo tuvieron

un 20% de riesgo de metástasis retroperitoneales. Este estudio permitió definir grupos de bajo y alto riesgo de recaída dentro de los tumores no-seminomas estadios clínicos I.

Otros autores como los de la Universidad de Indiana han sugerido algunos otros factores pronósticos tales como el volumen de carcinoma embrionario en el tumor primario, aneuploidia, y el índice de proliferación usando anticuerpos monoclonales (MIB-1). (8) Sin embargo los factores biológicos no han sido validados, quedando como factores pronósticos los tradicionales descritos por los autores ingleses.

ENFERMEDAD AVANZADA.

Para tumores seminomatosos metastásicos, en un análisis reciente del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) , se estableció que el incremento en los niveles de GCH o de DHL fueron asociados de manera estadística con menor sobrevida.(9) Tanto la irradiación previa, presencia de metástasis viscerales y enfermedad avanzada de acuerdo a la clasificación de Indiana también fueron asociados a menor sobrevida pero sin significado estadístico. Finalmente The International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) ha descrito que los factores pronósticos con significancia estadística asociados a menos sobrevida son: el incremento de los niveles de DHL, la presencia de masa supraclavicular y la presencia de metástasis viscerales no pulmonares (siendo este ultimo el mas importante), permitiendo agrupar a los pacientes en 2 categorías de riesgo: Buen pronóstico y pronóstico intermedio. (10) La validación completa de los resultados de estas observaciones retrospectivas vendrá de 2 estudios prospectivos que se están realizando por el MRC y el grupo Alemán.

En contraste a los seminomas, los tumores no-seminomatosos tienen un comportamiento biológico distinto y con mayor agresividad, misma que se demuestra porque al momento del diagnóstico cerca del 50% de los mismos se presentan con enfermedad metastásica. En el modelo pronóstico de la IGCCCG, estudio retrospectivo validado por 2 ensayos prospectivos, se identificaron, por el análisis multivariado, los factores pronósticos independientes: sitio primario mediastinal, niveles sericos de los marcadores tumorales (DHL, GCH, AFP) así como la extensión de la enfermedad, definida por las metástasis viscerales no pulmonares o el numero de sitios de enfermedad. La edad y la extensión de le enfermedad pulmonar tuvieron también significado estadístico, pero en menor grado por lo que no fueron considerados en el modelo final. (10) Así finalmente en tumores no-seminomatosos se identificaron 3 grupos: buen pronóstico, pronóstico intermedio y pobre pronóstico con frecuencias de sobrevida libre de progresión a 5 años de 89%, 75% y 41% respectivamente. (TABLA No. 1).

TABLA No. 1

Definición de categorías de riesgo en tumores de células germinales metastásicos de acuerdo a The International Germ Cell Cancer Collaborative Group.

BUEN PRONÓSTICO		SLP 89% SG 92%
No-Seminoma 56% pacientes	Tumor primario testicular o retroperitoneal y marcadores tumorales de buen pronóstico y sin metástasis viscerales no pulmonares	AFP < 1,000 GCH < 5,000 DHL < 1.5 NI
Seminoma	Cualquier sitio primario sin metástasis viscerales no pulmonares	AFP NI cualquier DHL y GCH
INTERMEDIO		SLP 75% SG 80%
No-Seminoma 28% pacientes	Tumor primario testicular o retroperitoneal y marcadores tumorales intermedios y sin metástasis viscerales no pulmonares	AFP 1,000 - 10,000 GCH 5,000 - 50,000 DHL 1.5 a 10 NI
Seminoma	Cualquier sitio primario y cualquier metástasis visceral no pulmonar	AFP NI cualquier DHL Y GCH
POBRE PRONÓSTICO		SLP 41% SG 48%
No-Seminoma 16% pacientes	Tumor primario mediastinal o marcadores de pobre pronóstico o cualquier metástasis visceral no pulmonar	AFP > 10,000 GCH > 50,000 DHL > 10 NI
Seminoma	Ninguno	

Finalmente se han propuesto algunos factores pronósticos para tratamiento de rescate en recaídas. En un estudio realizado por Droz se estableció, en el análisis multivariado, que tanto el sitio primario extra-gonadal, como la respuesta incompleta al tratamiento de primera línea, la presencia de metástasis pulmonares y los niveles de GCH > 10,000 y de AFP > 1,000 fueron identificados como factores pronósticos adversos independientes. (11) Posteriormente Gerl et al. En un estudio retrospectivo también documentó por análisis multivariado que la edad mayor a 35 años, respuesta completa luego de primera línea de tratamiento y duración de la misma mayor a 3 meses fueron asociados con mejoría en la supervivencia. (12) Finalmente Fossa et al. Identificó como factores pronósticos adversos independientes, en el análisis multivariado, la respuesta incompleta al tratamiento de primera línea, duración de la misma menor a 2 años y altos niveles de AFP > 50, y de GCH > 100 al tiempo de la recaída. (13)

TRATAMIENTO.

El tratamiento exitoso de quimioterapia para tumores testiculares de células germinales avanzados ha resultado en curación para la mayoría de pacientes. El éxito ha conducido a reconsiderar las terapias usadas, con la intención de minimizar la toxicidad aguda y tardía.

SEMINOMAS.

ESTADIO I.

El manejo inicial comprende orquidectomía inguinal, siendo este procedimiento diagnóstico y terapéutico. La radioterapia retroperitoneal adyuvante ha sido el tratamiento estándar durante los últimos 40 a 50 años. (1) Típicamente el tratamiento adyuvante ha sido dirigido a ganglios linfáticos pélvicos ipsilaterales y retroperitoneales. La dosis total del tratamiento es alrededor de 25Gy distribuido en 15 a 20 fracciones diarias. Aproximadamente el 3 al 5% de los pacientes recaerán fuera del campo de tratamiento y la sobrevida global se encuentra alrededor del 92 al 99%. (1)

La radioterapia adyuvante continua siendo el estándar de tratamiento para seminoma etapa I, sin embargo en los últimos 15 años se ha incrementado el interés por la vigilancia y observación. Algunos estudios prospectivos de observación han sido recientemente reportados, siendo el más grande de ellos el estudio DATECA (Danish Testicular Carcinoma Study Group) que reportó 19% de recaídas, siendo el sitio primario de recaída los ganglios retroperitoneales y en una mediana de tiempo de recaída de 12 a 18 meses. (14) En este mismo estudio el riesgo acumulativo de recaída después de 4 años fue: 6% en tumores menores de 3cms, 18% en tumores de 3 a 6cms. Y 36% en tumores mayores de 6cms. A la recaída la mayor parte de pacientes pudieron ser rescatados con una tasa de segunda recaída menor al 20%. La ventaja principal de la observación es disminuir el sobre-tratamiento de un 75% de los pacientes con seminomas estadios I.

Una alternativa al manejo de seminomas estadios I es la quimioterapia adyuvante, particularmente con carboplatino. Oliver et al han tratado 78 pacientes con uno o dos ciclos de carboplatino y con una mediana de seguimiento de 44 meses reportan únicamente 1 recaída. (15) Dieckmann et al han seguido una cohorte de 82 pacientes tratados similarmente y con 24 meses de seguimiento han observado 1 recaída. (16) El Medical Research Council está conduciendo un estudio fase III de carboplatino adyuvante comparado con radioterapia retroperitoneal y los resultados son esperados con interés. (1)

ESTADIO II.

El manejo tradicional de seminomas estadios II ha sido con radioterapia a ganglios para-aórticos y pélvicos con lo que se logra un excelente control local pero se ha observado un incremento en recaídas a distancia en pacientes con ganglios retroperitoneales mayores a 5 cms. La dosis de radioterapia es de 25Gy seguidos de un boost de 10Gy a región involuocrada. La frecuencia de falla es de 10 a 20% en estadios IIA y IIB, 30 a 50% para estadios IIC y IID. La frecuencia de recaída local a 5 años en el Princess Margaret Hospital (PMH), fue de

11% para estadios IIA y IIB y de 56% en estadios IIC y IID, la sobrevida global fue de 96% y 75% respectivamente. (17)

La quimioterapia con cisplatino y etopósido o carboplatino han demostrado ser activas en seminoma avanzado. La experiencia del PMH recomienda el uso de quimioterapia en todos los pacientes con estadios IIC en adelante y también en pacientes con múltiples ganglios menores de 4cms. (1) La cirugía con linfadenectomía retroperitoneal se presenta como una alternativa para estadios IIA y IIB especialmente cuando haya contraindicación para radioterapia y quimioterapia.

ESTADIO III.

Reportes anteriores demostraron que combinaciones como VAB6 y PVB producían remisiones duraderas en seminomas metastásicos. En 1992 Horwich reporto una sobrevida global a 3 años de 91% y una sobrevida libre de progresión actuarial de 77% a 3 años en 70 pacientes tratados con 4 a 6 ciclos de carboplatino como monodroga. (18) Investigadores del MSKCC reportaron respuestas favorables en 95% de 142 pacientes tratados con 4 ciclos de EP. (19) Estos últimos resultados han sido confirmados por otros grupos de investigación por lo que EP constituye el régimen más ampliamente recomendado en seminoma avanzado.

ENFERMEDAD RESIDUAL.

Masas retroperitoneales residuales son comunes luego de tratamiento con radioterapia y quimioterapia. Luego de radioterapia las mismas usualmente desaparecen lentamente de manera espontánea. Una masa persistente luego de quimioterapia ha sido reportada entre el 60 al 75% de los pacientes. Se ha establecido además que la mayoría de dichas lesiones residuales son fibrosis. Un trabajo del MSKCC, en 104 pacientes con masa residual, demostró que aquellos pacientes con masas menores de 3cms. tenían residual tumoral en un 3% comparado con aquellos que tenían masa mayor a 3cms. (27%). (20,21) por lo anterior dichos autores recomiendan que residuales mayores a 3cms. deben ir a resección quirúrgica o radioterapia de consolidación.

NO-SEMINOMA.

ESTADIO I.

Por definición son aquellos pacientes que post-orquiectomía no tienen evidencia de enfermedad por imagen y tienen marcadores tumorales normales. Si estos pacientes son vigilados la frecuencia de recurrencia es alrededor del 30%. (22) Por muchos años el estándar de tratamiento adicional fue linfadenectomía retroperitoneal radical (LRP) la cual reduce el riesgo de recurrencia aproximadamente a un 10%. (23) Sin embargo las limitaciones más importantes del procedimiento fueron eyaculación retrograda e infertilidad (virtualmente eliminadas con modificaciones a la técnica quirúrgica en los 80s) y la necesidad de un seguimiento regular mandatorio y, para el 70 a 80% de los pacientes en los cuales el procedimiento no demuestra enfermedad metastásica en retroperitoneo, el procedimiento no confiere ningún beneficio terapéutico.

La estrategia de vigilancia y quimioterapia de rescate para el grupo de pacientes en recaída ha ganado aceptación en los últimos 30 años y con un meticuloso seguimiento puede resultar en excelentes tasas de curación. Se ha confirmado por varios estudios prospectivos y por varios grupos de investigación lo siguiente: 1) la frecuencia de recaída es de 30%, 2) la mediana de tiempo de recaída es de 5 a 6 meses (aunque pueden ocurrir recaídas tardías más allá de 24 meses en el 10% de las mismas), 3) el 50% de las recaídas pueden ocurrir únicamente en el retroperitoneo, 4) una elevación de los marcadores tumorales en dos terceras partes de los pacientes con recurrencia, siendo este dato la única evidencia de recaída en el 20% de los casos, 5) aunque la quimioterapia de rescate es excelente, un pequeño porcentaje de pacientes en recaída pueden morir de cáncer de testículo con este abordaje, 6) finalmente y no menos importante, el cumplimiento de la vigilancia estrecha depende de la motivación de los pacientes, y la misma ha sido cuestionada por un reporte de la Universidad de Calgary en el que el pobre cumplimiento fue reflejado por incremento en la muerte por esta enfermedad. (24)

La mayor parte de protocolos de vigilancia usan exploración física mensual, rayos x de tórax, tomografía de abdomen y marcadores tumorales cada 2 o 3 meses durante el primer año, y luego, los mismos estudios cada 6 meses durante el segundo y tercer años. Sin embargo por las recaídas tardías se sugiere un seguimiento indefinido. Un especial grupo de pacientes lo constituye aquellos cuyos marcadores tumorales no se normalizan luego de la orquiectomía a la velocidad de la vida media esperada, por lo tanto en ellos se recomienda la quimioterapia primaria como el tratamiento más razonable. (25 - 28)

Recientemente se ha sugerido una tercera alternativa para pacientes con tumores no-seminomatosos estadios clínicos I, un curso corto de quimioterapia primaria postoperatoria. Este concepto ciertamente no es nuevo, y hay reportes de los 1970s y 1980s con esquemas de quimioterapia menos efectiva de la que existe en la actualidad. En la era moderna la mayor parte de información sobre el uso de quimioterapia adyuvante a base de cisplatino viene de Europa y del Reino Unido. De estos solamente los datos del MRC tienen el suficiente número de pacientes con un seguimiento prolongado para establecer conclusiones. (29) Este estudio concluye que la frecuencia de recaída luego de 2 ciclos de quimioterapia adyuvante con BEP para pacientes seleccionados (alto riesgo de recurrencia) fue menos del 5% sin observar efectos adversos a largo plazo. Sin embargo el hecho de que este tratamiento sea seguro no significa que deba ser dado. Utilizando los factores de riesgo del MRC, solo el 50% de los pacientes de alto riesgo pueden recaer, por lo que el 50% del resto de los mismos serán curados con cirugía como única modalidad de tratamiento. Por otro lado 50% de los pacientes que recaerán podrían ser curados con 2 ciclos de BEP en lugar de 3 ciclos de BEP que se utilizan para pacientes en recaída. Por lo tanto lo ideal sería documentar algunos otros factores pronósticos que nos permitan seleccionar un grupo de pacientes con un riesgo mayor de recaída y beneficiarlos del tratamiento adyuvante, pero lamentablemente no hay información adicional sobre dichos factores pronósticos. Por lo tanto no es aceptable adoptar dicha política con la limitada información actual.

En conclusión existen 2 opciones razonables de manejo de estos pacientes: 1) LRP con preservación de nervios y 2) vigilancia con quimioterapia de rescate en la recaída. Los autores ingleses sugieren además como una tercera alternativa, quimioterapia adyuvante con

2 ciclos de BEP, en pacientes seleccionados de alto riesgo de recurrencia según su modelo de factores pronósticos, para así evitar el uso de 3 o mas ciclos de quimioterapia para tratar la recaída.

ESTADIO II.

En general se consideran como opciones de tratamiento para este estadio la LRP en pacientes con enfermedad de bajo volumen, que ofrece las ventajas de un estadiaje adecuado, y además, en algunos pacientes, un tratamiento quirúrgico efectivo, y por otro lado la quimioterapia primaria particularmente para enfermedad voluminosa (IIC o mas) reservando la cirugía para enfermedad residual postquimioterapia.

El abordaje estándar para pacientes con estadios clínicos IIA y IIB ha sido la LRP con la subsecuente clasificación patológica. (30) La quimioterapia adyuvante no es necesaria para estadios patológicos NO, dada la baja recaída luego del tratamiento con cirugía. Pacientes con enfermedad incompletamente resecada deben recibir 3 a 4 ciclos de quimioterapia adyuvante con esquemas a base de cisplatino. (31)

El rol de la quimioterapia adyuvante en estadios N1 - N3 ha sido controvertido. Un estudio aleatorio demostró que la observación seguida de quimioterapia de rescate a la recaída contra la quimioterapia adyuvante estándar con 2 ciclos ofrece sobrevidas equivalentes. (32) Así mismo se ha demostrado recientemente que EP ofrece resultados equivalentes al BEP, evitando así la toxicidad de la bleomicina. (33) finalmente se recomienda vigilancia cuidadosa de pacientes con estadios patológicos N1 y N2a reservando la quimioterapia para la recaída.

En el Reino Unido el abordaje de pacientes con estadios clínicos II durante los últimos 15 años ha sido quimioterapia adyuvante luego de la orquiectomía, con linfadenectomía reservada para pacientes con enfermedad residual postquimioterapia. Este abordaje se basa en información de un estudio realizado por el Royal Marsden Hospital (RMH) donde se demuestran excelentes resultados de SLP y SG permitiendo así evitar la LRP y sus complicaciones. (34)

En conclusión tanto la LRP como la quimioterapia primaria pueden ser usadas en el manejo de pacientes con estadios II de bajo volumen y la elección del tratamiento debe ser juzgada, después de la discusión con el paciente, de la toxicidad de ambos tratamientos así como la experiencia y los recursos disponibles.

ESTADIO III.

El cáncer de células germinales metastásico se cura en aproximadamente el 80% de los pacientes con quimioterapia a base de cisplatino. Se ha reconocido además pacientes de buen pronóstico que se presentan típicamente con enfermedad de bajo volumen, niveles bajos de marcadores tumorales y los cuales son altamente curables. En contraste se ha definido un grupo de pacientes de pobre pronóstico que difícilmente logran curación con el tratamiento estándar. Los pacientes con pronóstico intermedio logran una curación que se encuentra entre los dos grupos anteriores.

BUEN PRONÓSTICO.

Para definir estos grupo de pacientes, se han ideado modelos matemáticos como el de el MSKCC , o clasificaciones como la de la Universidad de Indiana, desafortunadamente ninguna de estas clasificaciones fueron similares y los resultados de los estudios realizados con ellas, fueron afectados por los criterios de elegibilidad. El consenso del IGCCCG ha sobrepasado los problemas anteriormente descritos permitiendo así el mejor diseño de estudios clínicos.

Dada una frecuencia anticipada de curación arriba del 90% para este grupo de pacientes, los intentos han sido dirigidos a reducir la toxicidad del tratamiento, eliminando la bleomicina, reduciendo el numero de ciclos de tratamiento y substituyendo el cisplatino por carboplatino.

Con relación al número de ciclos de tratamiento, un estudio de la Universidad de Indiana (UI) demostró que 3 ciclos de BEP ofrecieron resultados equivalentes a 4 ciclos del mismo esquema, reduciendo la toxicidad. (35) En relación con la eliminación de bleomicina en el MSKCC, el esquema EP fue comparado con VAB-6 demostrando resultados equivalentes, siendo el estándar para ese grupo 4 ciclos de EP. (36) El ECOG, usando los criterios de la UI, demostró que 3 ciclos de EP fueron inferiores a 3 ciclos de BEP. (37) Así mismo el EORTC estudió 4 ciclos de BEP contra 4 ciclos de EP demostrando que BEP fue superior con relación a frecuencia de respuestas completas, pero a 7 años de seguimiento no hubo diferencias en SLP y SG concluyendo que 4 ciclos de EP fueron inferiores a 4 ciclos de BEP (con la salvedad de que la dosis de etopósido usada en este trabajo, 360mg/mt2, fue inferior a la dosis establecida como estándar en USA, 500mg/mt2). (38)

Finalmente se considera que 3 ciclos de BEP (USA) son considerados equivalentes a 4 ciclos de EP (USA). El efecto de la dosis de etopósido en los estudios Europeos contra la dosis considerada como estándar en USA está siendo examinado en un estudio usando los criterios del IGCCCG. Hasta que hayan resultados de un estudio prospectivo y aleatorio que demuestre equivalencia de dosis del etopósido, los investigadores de USA recomiendan la dosis de 500mg/mt2 por ciclo.

Finalmente estudios del MSKCC/SWOG (39) y el MRC/EORTC han confirmado que a dosis convencionales el carboplatino es inferior al cisplatino en pacientes de buen pronóstico. (40)

Las conclusiones y recomendaciones actuales indican que: 1) es necesario un tratamiento basado en cisplatino (100mg/mt2/ciclo) y no hay rol para el carboplatino. 2) 4 ciclos de EP(USA),4 ciclos de BEP (Europeo) o 3 ciclos de BEP (USA) son equivalentes. 3) los regímenes con bleomicina incrementan la toxicidad. 4) La eficacia de que dosis de etoposido no ha sido definida y requiere un estudio prospectivo.

POBRE PRONÓSTICO.

En la recién clasificación de la IGCCCG se aprecia que los tumores con pobre pronóstico constituyen cerca del 15% de los mismos en ciudades desarrolladas, y que la sobrevivida a 5 años para ese grupo es alrededor del 48%. Investigadores de la UI realizaron un estudio de pacientes no seleccionados comparando PVB contra BEP demostrando equivalencia de

resultados pero con menor toxicidad del BEP. (41) Sin embargo al analizar el grupo de pacientes con categoría de pobre pronóstico se observó que BEP fue más efectivo y con menor toxicidad, proponiendo 4 ciclos de BEP como el estándar para ese grupo de pacientes.

Los abordajes en la investigación en este grupo de pacientes se ha basado en la relación de dosis respuesta. Ozols y col.(42) En el NCI compararon PVB (cisplatino 100mg/m²) contra PVB (cisplatino 200mg/m²) y el grupo del South-Eastern Cancer Study Group (43) comparó BEP contra BEP con el doble de la dosis del cisplatino demostrando ambos grupos no haber diferencias entre los tratamientos con relación a la efectividad pero si incremento de la toxicidad.

Otro abordaje realizado por el ECOG comparó un régimen que incluyó ifosfamida (VIP) contra BEP sin encontrar ventaja en favor del régimen con ifosfamida y siendo este último más tóxico, por lo tanto recomendando BEP como estándar de tratamiento. (44)

El EORTC comparó 4 ciclos de BEP contra 4 ciclos de BEP + PVB de manera alterna sin encontrar diferencias significativas. (45) Así mismo investigadores del MRC y el EORTC desarrollaron un régimen denominado BOP-VIP demostrando resultados alentadores en el estudio fase II, sin embargo en el estudio fase III contra BEP, los informes preliminares no mostraron beneficio. (46, 47)

Quimioterapia de altas dosis con soporte de células tallo hematopoyéticas.

La reinfusión autóloga de células tallo hematopoyéticas ha permitido la administración de dosis mucho más altas de quimioterapia mieloablativa. El uso inicial de dicha modalidad de tratamiento ha sido como tratamiento de rescate en un grupo de pacientes refractarios a la quimioterapia convencional alcanzando en este grupo sobrevividas prolongadas. (48, 49)

El éxito obtenido ha conducido algunos investigadores a la terapia inicial para pacientes con pobre pronóstico. Un estudio aleatorizado fue realizado por Droz y col. 115 pacientes de pobre pronóstico previamente no tratados, según el modelo del Hospital Gustave-Roussy, fueron aleatorizados a 4 ciclos de quimioterapia con doble dosis de CDDP, vinblastina, etoposido y bleomicina ó 2 ciclos del mismo esquema seguido por tratamiento de altas dosis con soporte de trasplante de médula ósea autólogo. No hubo evidencia de beneficio en el brazo de trasplante de médula ósea en este estudio. (50) Sin embargo la intensidad de dosis del CDDP fue inferior en el brazo de trasplante autólogo de médula ósea y el carboplatino ha sustituido al CDDP en los protocolos de trasplante autólogo, así que el rol de altas dosis de quimioterapia en este grupo de pacientes no fue contestado por este estudio.

Investigadores del MSKCC han tratado a pacientes con pobre pronóstico y quienes luego de 2 ciclos iniciales de quimioterapia convencional no tienen una curva de descenso ya sea de AFP ó GCH-Beta incorporando un esquema de altas dosis con carboplatino, etoposido y ciclofosfamida o ifosfamida. Dos estudios han mostrado la factibilidad y mejoría de la sobrevivida, comparado con controles históricos. (51)

Finalmente investigadores de The German Testicular Cancer Study Group han desarrollado una línea de investigación con dosis escalonadas de quimioterapia inicial y soporte con factores de crecimiento ó células progenitoras periféricas. Ellos han demostrado factibilidad de administrar 4 ciclos de dosis escalonada de CDDP, etoposido e ifosfamida. Sin embargo el beneficio franco alcanzado en estos estudios puede ser limitado por la inclusión de CDDP mas que carboplatino. (52, 53)

Aún no hay resultados de estudios fase III, donde se compare en el grupo de pacientes definidos como alto riesgo según la IGCCC, quimioterapia estándar vs. Quimioterapia a altas dosis y soporte, los cuales podrían representar mas información valiosa en este grupo de enfermos. La línea de investigación que se ha generado en nuestra institución (INCMNSZ) ha sido en 1 estudio fase II de quimioterapia de inducción con BEP x4 ciclos seguido de consolidación con altas dosis de quimioterapia con carboplatino y etoposido con soporte de células tallo hematopoyéticas ó medula ósea. Los resultados preliminares de nuestra institución demuestran claramente un incremento en la sobrevida global para este grupo de pacientes de mas del 80%, considerando entonces que de comprobarse dicha observación podría ser motivo de realización de un estudio fase III. (54)

ENFERMEDAD RECURRENTE.

Aún con los avances logrados en los últimos 20 años, del 10 al 30% de todos los pacientes no alcanzan remisión completa o tendrán recurrencia de la enfermedad después del tratamiento de primera línea y serán candidatos a tratamientos de rescate. Los resultados del tratamiento no son tan dramáticos como el tratamiento inicial, debido principalmente a la relativa inactividad de agentes quimioterapéuticos en pacientes refractarios a cisplatino.

El estándar de tratamiento en la Universidad de Indiana es el esquema de vinblastina, ifosfamida y cisplatino (VeIP). La efectividad de dicho régimen ha sido demostrada en el 45% de pacientes refractarios a BEP, ya sea con quimioterapia sola o seguida de resección del residual por cirugía, sin embargo a 27 meses de seguimiento únicamente el 30% de los pacientes permanecieron libres de enfermedad. (55)

La quimioterapia de rescate con VeIP produce mejores resultados en pacientes con seminoma puro cuando se comparan con no-seminomas, según ha sido demostrado por Miller y col. Quienes lograron 83% de remisión completa en 24 pacientes con seminomas refractarios. A 7 años de seguimiento 54% de los pacientes se encontraron libres de enfermedad. (56)

En general se considera que los pacientes que no alcanzan remisión completa con el tratamiento de primera línea o quienes tienen recurrencia de la enfermedad luego de haber alcanzado remisión completa tienen la probabilidad de curación de alrededor del 25% con regímenes de segunda línea que incluyan cisplatino e ifosfamida. Sin embargo el tratamiento de elección para pacientes que no son curados con esquemas menos intensivos es el de quimioterapia con altas dosis seguido de rescate con trasplante de medula ósea autólogo o células periféricas hematopoyéticas. El tratamiento de elección en tercera línea con 2 ciclos de quimioterapia con altas dosis y soporte de autotrasplante con células progenitoras cura alrededor del 20% de los pacientes. (57) Por tal motivo se han realizado varios estudios fase

II de quimioterapia con altas dosis y soporte con autotransplante con células progenitoras en segunda línea, demostrando alrededor del 30% de curación con dicho abordaje.

Con relación a nuevos agentes con actividad en este tipo de neoplasias, los resultados preliminares más optimistas vienen de estudios realizados por el Dr. Motzer en el MSKCC y el uso de paclitaxel. Recientemente se reportaron los resultados de un estudio que incorpora paclitaxel en el tratamiento de rescate de primera línea. Dichos resultado demostraron la actividad de dicho esquema con 47% de sobrevida libre de enfermedad a 16 meses de seguimiento en 15 pacientes evaluables y considerados de pronostico favorable, 39% de 18 pacientes considerados de pronostico desfavorable en el mismo periodo de tiempo. (58)

RECURRENCIAS TARDÍAS.

La mayoría de pacientes que sufren recurrencia por la enfermedad la desarrollan en los primeros 18 meses. Una recurrencia tardía se refiere a aquella que ocurre luego de los primeros 2 años de seguimiento. La frecuencia de recurrencia en este contexto es alrededor del 2 al 4%, reportándose recurrencias de la enfermedad hasta 16 años posteriores. En una serie de la Universidad de Indiana de 81 pacientes que desarrollaron recurrencias mas allá de los 2 años se estableció que el 60% de los mismos la desarrollaron mas allá de los 5 años. Así mismo se estableció que un considerable numero de pacientes desarrollaron la recurrencia con elementos de teratoma y elementos sarcomatoides y no precisamente actividad biológica del carcinoma inicial, por lo que requirieron manejo con cirugía. (59)

Las bases biológicas para la aparición de carcinoma con marcador positivo, luego de un periodo largo de sobrevida libre de enfermedad, han sido difíciles de establecer, siendo una posibilidad que elementos de teratoma residuales obtengan la habilidad de indiferenciación en células malignas.

En conclusión es difícil la decisión de establecer un tratamiento de rescate en este grupo de pacientes. El síndrome de teratoma en crecimiento y la presencia de sitios santuarios debe ser considerada antes de iniciar un tratamiento específico de rescate.

II. JUSTIFICACION.

Las neoplasias germinales de testículo constituyen el prototipo del cáncer curable, esto en virtud al desarrollo efectivo de regímenes de quimioterapia a base de cisplatino, que han incrementado la tasa de curación alrededor del 80% de las neoplasias.

Sin embargo, se ha documentado un grupo de pacientes con tumores no seminomatosos cuyas características confieren un mal pronóstico alcanzando una tasa de curación de alrededor 40% en los mejores centros hospitalarios de cáncer en el mundo, grupo para el cual se están estudiando un sinfín de modalidades terapéuticas.

Es importante conocer el comportamiento biológico de las enfermedades en poblaciones particulares, de tal forma que nos planteamos analizar los casos de neoplasias de células germinales testiculares en el INCMNSZ en los últimos 10 años, y de esa forma no-solo conocer el comportamiento de la enfermedad, sino también proponer alternativas de tratamiento, particularmente para el grupo definido como alto riesgo según la IGCCCG.

III. OBJETIVOS.

GENERAL.

Analizar el comportamiento biológico de las neoplasias de células germinales de testículo en el INCMNSZ en el periodo comprendido de enero 1987 a diciembre de 1998.

ESPECIFICOS.

- Determinar las características demográficas.
- Determinar la tasa de sobrevivida global.
- Determinar la tasa de sobrevivida libre de enfermedad.
- Determinar las causas de muerte.
- Proponer alternativas de tratamiento.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS.

DISEÑO.

Estudio retrospectivo y descriptivo de los pacientes con diagnóstico de cáncer de testículo (seminomas y no-seminomas) durante el periodo de estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de testículo, tanto seminomatoso como no-seminomatoso ya sea confirmado histológicamente o por incremento de uno o más de los marcadores tumorales considerados patognomónicos de dicha enfermedad (alfa feto proteína ó sub-unidad beta de gonadotropina coriónica humana) durante el periodo comprendido de enero de 1987 a diciembre de 1998.
- Se incluyeron en el estudio únicamente los pacientes que fueron diagnosticados y tratados exclusivamente en el INCMNSZ.
- Fueron incluidos en el estudio todos los pacientes sin importar la edad, el tipo histológico (seminoma o no-seminoma), el sitio de tumor primario, el estadio clínico y patológico, la categoría de riesgo (definida por la IGCCCG) y el tratamiento instituido.

VARIABLES INVESTIGADAS.

- Edad.
- Antecedente de criptorquídea.
- Tipo histológico.
- Estadío clínico y patológico.
- Categoría de riesgo definida por la IGCCCG.
- Tratamiento.
- Causa de muerte.
- Sobrevida libre de enfermedad.
- Sobrevida global.

DEFINICIONES OPERACIONALES.

SOBREVIDA GLOBAL: Periodo de tiempo comprendido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha de muerte sin importar la causa de la misma.

SOBREVIDA LIBRE DE RECURRENCIA: Periodo de tiempo comprendido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha de recurrencia por la misma.

TRATAMIENTO ADYUVANTE: Tratamiento instituido luego del tratamiento primario y definitivo de la enfermedad, y el cual se haya considerado curativo, con la intención de evitar o retardar la recaída.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

La información fue obtenida por el instrumento de trabajo desarrollado para dicho efecto. Se desarrollaron curvas de sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia por el método de Kaplan Meier.

V. RESULTADOS.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES.

En la TABLA No. 1 se presenta las características generales del grupo de estudio. Hubo en total 51 casos, 21 pacientes con seminomas, y 30 pacientes con tumores no-seminomatosos. La mediana de edad para los seminomas fue de 29 años y para los no-seminomas 26 años. La localización del tumor primario fue similar en ambos grupos excepto un 14% de tumores intraabdominales en el grupo de seminomas; el antecedente de criptorquidea fue de 19% para los pacientes con seminoma y de 10% para los pacientes con no-seminoma.

En relación con la histología de los tumores no-seminomatosos, el 44% de los mismos fueron tumores considerados carcinomas embrionarios, 20% de teratocarcinomas y 33% con patron histológico mixto.

Al analizar el estadio clínico-patológico (TABLA No. 1 y GRAFICA No. 1) se aprecian diferencias importantes en ambos grupos. En los tumores no-seminomatosos solamente el 43% se presentaron en estadio I comparado con los seminomas (71%); esto contrasta con el estadio III en el que se aprecia un 33% en tumores no-seminomatosos contra un 5% en los seminomas.

Así mismo cuando se analizan las categorías de riesgo de la IGCCCG, se aprecia que en nuestra serie el 100% de los seminomas fueron considerados de buen pronóstico. En los tumores no-seminomatosos el 24% de los pacientes fueron considerados con pobre o mal pronóstico.

ESTADIO CLINICO.

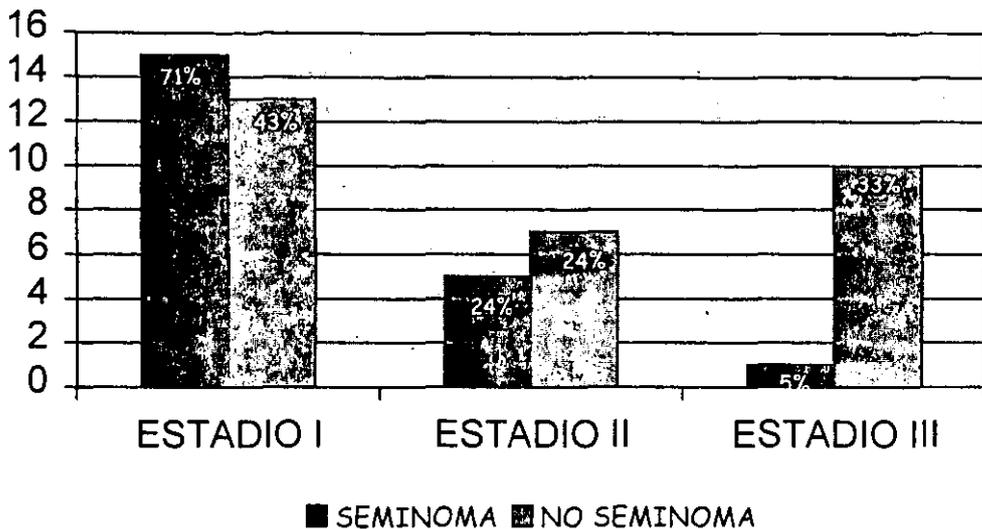
Cuando se analiza la TABLA No. 2 y GRAFICA No. 1 se observa la distribución de los pacientes según tipo histológico y según estadio clínico resaltando que los tumores seminomatosos se presentan en etapas mas tempranas, siendo hasta el 96% de los mismos en estadios I y II, contando únicamente con 1 paciente en estadio III.

En los tumores no-seminomatosos menos de la mitad (43%) de los mismos se presentan con estadios clínicos I, aproximadamente una cuarta parte de los mismos se presentan con estadios II, llamando especialmente la atención que el 57% de los pacientes en este grupo se encuentran en estadios mas avanzados (IIC). Finalmente se aprecia un 33% de los pacientes con estadios clínicos III, siendo la mayoría estadios IIIC.

TABLA No. 1
Características Generales de los pacientes.

VARIABLE	SEMINOMAS (21)	NO SEMINOMAS (30)
EDAD	29 años (13 - 45)	26 años (14 - 38)
LOCALIZACION		
- Testículo derecho	9 (43 %)	14 (47 %)
- Testículo izquierdo	9 (43 %)	15 (50 %)
- Intrabdominal	3 (14 %)	1 (3 %)
ANT. CRIPTORQUIDEA	4 (19 %)	3 (10 %)
HISTOLOGIA		
- Seminomas	21 (100 %)	
- Carcinoma Embrionario		13 (44 %)
- Teratocarcinoma		6 (20 %)
- Coriocarcinoma		1 (3 %)
- Mixto		10 (33 %)
ESTADIO		
- I	15 (71 %)	13 (43 %)
- II	5 (24 %)	7 (24 %)
- III	1 (5 %)	10 (33 %)
RIESGO IGCCCG		
- Bueno	21 (100 %)	19 (63 %)
- Intermedio		4 (13 %)
- Malo		7 (24 %)

GRAFICA No. 1
Distribución de los pacientes según Estadio Clínico.



TRATAMIENTO DE SEMINOMAS.

ESTADIOS I.

El grupo de pacientes con seminomas estadios I se presenta en la TABLA No. 3 y GRAFICA No. 2 y se observa un total de 15 pacientes (71% del total de seminomas incluidos en el presente estudio), de los cuales 9 fueron estadios IA y 6 estadios IB. Los 15 pacientes fueron tratados inicialmente con orquiectomía, 12 pacientes (80%) recibieron además tratamiento adyuvante con Radioterapia (7/9 en estadios IA y 5/6 en estadios IB), siendo únicamente 3 pacientes que no recibieron dicho tratamiento: 2 casos por no aceptar la conducta estándar del INCMNSZ (Radioterapia adyuvante a regiones para-aórtica e inguinal bilateral para seminomas estadios I) y un caso por no ser visto nunca en la consulta de oncología, mismo paciente con diagnóstico además de infección por VIH, y que para el seguimiento se encontraba perdido sin enfermedad. En dicho grupo no hubo ningún paciente con recaída, y para la fecha de corte del mismo se encontraron 14 pacientes vivos sin enfermedad y 1 caso perdido (ya comentado previamente).

ESTADIOS II Y III.

En la TABLA No. 4 y GRAFICA No. 2 se presentan conjuntamente los resultados de los seminomas estadios II (5 casos) y III (1 caso). El único paciente con estadio IIA, luego de orquiectomía recibió tratamiento adicional con 3 ciclos de quimioterapia con EP (etopósido + cisplatino), logrando remisión completa (RC). En el seguimiento el mismo falleció por anemia aplásica (que se diagnosticó al mismo tiempo que el tumor testicular), sin documentar recaída de la enfermedad.

De los 4 pacientes en estadio IIC, 2 no recibieron tratamiento primario con orquiectomía, por tener el sitio primario de enfermedad en testículos no descendidos, para lo cual únicamente se tomó biopsia diagnóstica. Los 4 pacientes fueron tratados con quimioterapia con BEP (bleomicina + etopósido + cisplatino), 3 de ellos recibiendo 4 ciclos y el restante 3 ciclos. Dos pacientes tuvieron RC y 2 mas respuesta mayor, para lo cual recibieron tratamiento adicional, 1 de ellos cirugía (tumorectomía) del residual sin documentar tumor viable (necrosis) y 1 mas con radioterapia de consolidación.

Un paciente presentó recaída en retroperitoneo documentada 18 meses luego del tratamiento inicial, recibiendo tratamiento de rescate con 2 esquemas distintos de quimioterapia sin alcanzar respuesta, falleciendo por progresión de la enfermedad.

En conclusión de los 4 pacientes con estadios IIC, al corte del estudio se encontraban 2 vivos sin enfermedad, 1 muerto por progresión de la enfermedad y 1 caso perdido sin enfermedad.

El único estadio IIIC, fue un paciente con criptorquidea, para lo cual se tomó biopsia diagnóstica y posteriormente recibió 4 ciclos de quimioterapia con EP, entrando en RC y al corte del estudio se encontraba vivo sin enfermedad.

TABLA No. 2
Distribución de los pacientes según Estadio Clínico.

ESTADIO	SEMINOMAS (21)	NO SEMINOMAS (30)
ESTADIO I	15 (71 %)	13 (43 %)
- IA	9 (43 %)	7 (23 %)
- IB	6 (28 %)	6 (20 %)
ESTADIO II	5 (24 %)	7 (24 %)
- IIA	1 (4 %)	1 (3 %)
- IIB	-	2 (6 %)
- IIC	4 (19 %)	4 (13 %)
ESTADIO III	1 (4 %)	10 (33 %)
- IIIA	-	1 (3 %)
- IIIB	-	-
- IIIC	1 (4 %)	9 (30 %)

TABLA No. 3
Seminomas
Tratamiento Estadío I

Estadio	Orquiectomia	RTx (p)	Vigilancia	Recaída	Tratamiento de recaída	Estado actual
IA	9/9	7	2	-	-	8 vivos SEAT 1 perdido SEAT
IB	6/6	5	1	-	-	6 vivos SEAT

1. RTx (p) = Radioterapia Adyuvante (2,800cGy regiones para-aórtica e inguinal bilateral).
1. SEAT = sin evidencia de actividad tumoral.

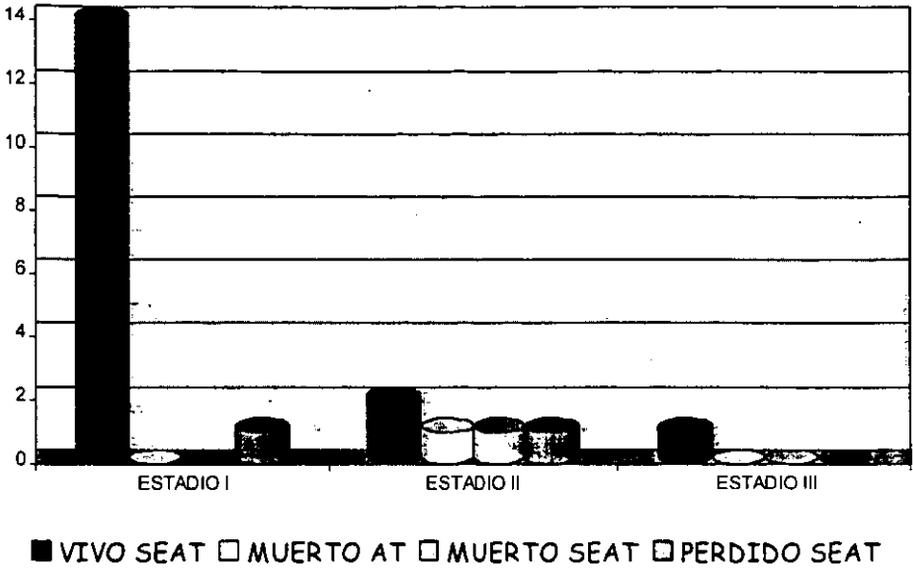
TABLA No. 4
Seminomas
Tratamiento Estadio II y III

Estadio	Orquiectomia	Quimioterapia	Respuesta	Recaída	Tx Recaída	Estado Actual
IIA	1/1	EP x 3	RC	0/1	-	Murió SEAT por Anemia Aplásica
IIC	2/4 2 biopsia x criptorquídea	3 BEP x 4 1 BEP X 3	2 RC 2 RM 1 cirugía 1 RTx con.	1/4	QTx rescate Sin adecuada respuesta	2 vivos SEAT 1 perdido SEAT 1 muerto AT
IIIC	0/1 1 biopsia x criptorquídea	EP x 4	RM	0/1	-	Vivo SEAT

- RC = Respuesta Completa.
- RM = Respuesta mayor.
- SEAT = Sin evidencia de actividad tumoral.
- AT = Actividad tumoral.
- RTx con. = Radioterapia de consolidación.

GRAFICA No. 2.

Seminomas: Estado actual de los pacientes según Estadío Clínico.



TRATAMIENTO DE NO-SEMINOMAS.

ESTADIOS I.

En la TABLA No. 5 y GRAFICA No. 3 se presentan los resultados de los pacientes con tumores no-seminomatosos estadios I. Se observa que el 100% de los mismos (13 casos) recibieron orquiectomía como tratamiento primario. Así mismo se aprecia que 6 pacientes (46%) recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia (5 casos con 3 ciclos de BEP y uno mas con 3 ciclos de VAB6, este último antes de considerarse BEP como tratamiento estándar). Los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante fueron seleccionados por datos patológicos que se asocian con altas tasas de recaída, tales como permeación vascular y permeación linfática.

En relación con las recaídas, no hubo ningún caso de recurrencia en los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante y hubo 3 recaídas en los 7 pacientes (42%) que recibieron únicamente vigilancia. El tratamiento de la recaída fue quimioterapia con BEP logrando 1 paciente RC y 2 casos RM que fueron complementados con cirugía del residual sin documentar enfermedad (teratoma en ambos casos).

Al corte del estudio se documentaron 11 casos vivos sin enfermedad, 1 muerto por infección por HIV y SIDA (sin enfermedad) 1 mes después del último ciclo de quimioterapia, y 1 caso muerto por progresión de enfermedad (paciente con recaída y RM seguida de cirugía _ teratoma _ que tuvo una segunda recaída 4 meses posteriores a la misma, tratado con esquema de quimioterapia de rescate sin alcanzar resultados favorables).

ESTADIOS II

En la TABLA No. 6 y GRAFICA No. 3 se observan los datos de los pacientes con no-seminomas estadios II; 6 de los 7 pacientes recibieron tratamiento primario con orquiectomía, el caso restante fue un paciente con criptorquidea, al cual únicamente se le realizó biopsia diagnóstica. El único caso con estadio IIA fue tratado con 3 ciclos de BEP alcanzando RC y encontrándose vivo y sin recaída al tiempo del corte del estudio.

De los 2 pacientes con estadio IIB uno recibió tratamiento con BEP (3 ciclos) y el otro 3 ciclos de VAB6. En ambos casos se documentó RM y ambos fueron llevados a cirugía del residual sin documentar enfermedad viable (1 teratoma y 1 necrosis). Ninguno de los 2 pacientes tuvo recaída y al corte se encontraron vivos sin enfermedad.

De los 4 casos con estadios IIC, 3 de ellos recibieron quimioterapia con VAB6 (3, 4 y 5 ciclos respectivamente) y 1 de ellos con BEP x 4 ciclos. En 1 paciente se logró RC y en los 3 restantes, 1 de ellos recibió como segunda línea CISCA II (Ciclofosfamida + Adriamicina + cisplatino) x 2 ciclos, obteniendo así, al igual que los otros 2 casos, RM seguidos de cirugía, documentando únicamente 1 caso con tumor viable (mismo caso que requirió de esquema de segunda línea en el tratamiento de inducción previo a cirugía) el cuál recibió 2 ciclos mas de quimioterapia de consolidación con carboplatino + etopósido, y los restantes sin tumor viable (necrosis). De este mismo grupo hubo únicamente 1 paciente que tuvo recaída (18 meses

después del diagnóstico) y quién había logrado RM seguido de cirugía (necrosis), recibiendo para el efecto tratamiento con quimioterapia de rescate logrando RC, sin embargo este mismo paciente falleció a causa de úlcera gástrica sangrante 90 meses luego de la RC de la recaída y sin enfermedad.

Al corte del estudio se encontraron 2 pacientes vivos sin enfermedad (1 de ellos el paciente que requirió 2 esquemas de quimioterapia de inducción, cirugía del residual con tumor viable y quimioterapia de consolidación), 1 paciente perdido sin enfermedad 33 meses luego de última quimioterapia y 1 fallecido por otra enfermedad (comentado previamente) sin evidencia de recaída.

ESTADIOS III.

Finalmente en la TABLA No. 7 y GRAFICA No. 3 se describen los resultados de los pacientes con tumores no-seminomatosos en estadio III. Se describe 1 paciente con estadio IIIA, quién luego de tratamiento con orquiectomía recibió tratamiento adicional con 5 ciclos de quimioterapia con VAB6 logrando únicamente remisión parcial (RP), sin embargo el paciente abandonó el tratamiento, falleciendo 12 meses mas tarde por progresión de la enfermedad.

Hubo 9 casos con estadio IIIC, 7 de ellos recibieron tratamiento con BEP con una mediana de 3.5 ciclos (1 - 6 ciclos), 1 paciente con 5 ciclos de VAB6 y 1 mas con 6 ciclos de CISCA II. Un paciente, luego de recibir el primer ciclo de tratamiento en la inducción, desarrolló como toxicidad neutropenia grave y fiebre falleciendo por dicha complicación. De los 8 restantes 6 lograron RM, 2 de ellos fueron a cirugía del residual documentando 1 caso con tumor viable quién recibió tratamiento de consolidación con CISCA II x 2 ciclos y quién tuvo recaída 4 meses después de la última quimioterapia sin responder a tratamiento de rescate falleciendo por la enfermedad; el otro caso tuvo necrosis del residual, sin embargo desarrolló recaída 20 meses posteriores a la cirugía, recibiendo tratamiento de rescate con CISCA II sin respuesta falleciendo por progresión de la enfermedad. De los 4 casos restantes que no fueron a cirugía, 3 casos tuvieron enfermedad persistente, 2 de ellos abandonaron el tratamiento falleciendo por progresión de la enfermedad; el tercer caso recibió tratamiento de segunda línea con CISCA II sin respuesta falleciendo por progresión de la misma. El cuarto paciente tuvo tratamiento de segunda línea con CISCA II por 6 ciclos obteniendo RC siendo el único paciente con tumor no-seminomatoso estadio III, al corte del estudio, vivo y sin enfermedad. Dos casos mas lograron RP en la inducción, 1 de ellos fue llevado a cirugía documentado como hallazgo tumor viable por lo que recibió tratamiento de consolidación con CISCA II x 2 ciclos, posteriormente abandonó la vigilancia y 16 meses mas tarde tuvo recaída y falleció por enfermedad sin recibir tratamiento de rescate. El otro caso abandonó el tratamiento, sin intentar un esquema de segunda línea, y falleció por progresión de la enfermedad. Así, en resumen para estadio III, de los 10 pacientes hubo 8 muertes por enfermedad, 1 muerte por toxicidad a quimioterapia y únicamente 1 paciente vivo sin enfermedad.

TABLA No. 5
No-Seminomas
Tratamiento Estadio I

Estadio	Orquiectomia	QTx (a)	Vigilancia	Recaída	Tx Recaída	Estado Actual
I	13/13	5 BEP x 3 1 VAB6 x 3	7	0/6 3/7 (42%)	BEP Respuesta: 1 RC 2 RM + cirugía	11 vivos SEAT 1 muerto x AT 1 muerto SEAT por HIV

- QTx (a) = Quimioterapia Adyuvante.
- RC = Respuesta Completa.
- RM = Respuesta mayor
- SEAT = Sin evidencia de actividad tumoral.
- AT = Actividad tumoral.
- HIV = Human Immunodeficiency Virus.

TABLA No. 6
No-Seminomas
Tratamiento Estadio II

Estadio	Orquiectomia	Quimioterapia	Respuesta	Recaída	Tx Recaída	Estado Actual
IIA	1/1	BEP x 3	RC	-	-	Vivo SEAT
IIB	2/2	1 BEP x 3 1 VAB6 x 3	RM + cirugía RM + cirugía	-	-	2 vivos SEAT
IIC	3/4 1 biopsia (criptorquídea abdominal)	1 BEP x 4 3 VAB6	1 RC 3 RM + cirugía	1/4	Quimioterapia de rescate + cirugía con RC	2 vivos SEAT 1 perdido SEAT 1 muerto SEAT por STDA

- RC = Respuesta completa.
- RM = Respuesta mayor.
- SEAT = Sin evidencia de actividad tumoral.
- STDA = Sangrado de tubo digestivo alto.

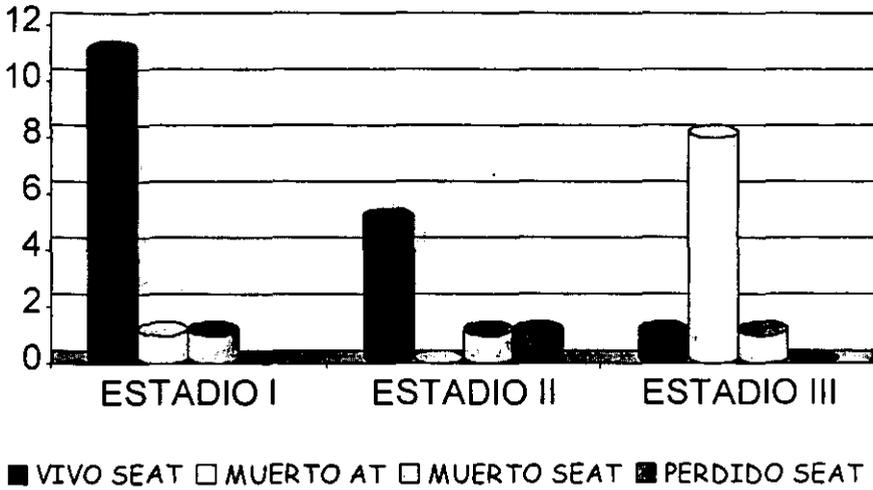
TABLA No. 7
No-Seminomas
Tratamiento Estadio III

Estadio	Orquiectomia	Quimioterapia	Respuesta	Recaída	Tx Recaída	Estado Actual
IIIA	1/1	VAB6 x 5	RP (abandonó)	Progresión	-	Muerto x AT
IIIC	8/9	7 BEP 1 VAB6 1 CISCA II	6 RM (2 + cirugía) 2 RP (1 + cirugía) 1 NE murió por la quimioterapia	5 persistencias 3 recaídas	Quimioterapia de rescate y segunda línea.	1 vivo SEAT 7 muertos xAT 1 muerto por toxicidad a la quimioterapia

- RP = Respuesta parcial.
- RM = Respuesta mayor.
- NE = No evaluable.
- SEAT = Sin evidencia de actividad tumoral.
- AT = Actividad tumoral.

GRAFICA No. 3

No-seminomas: Estado actual de los pacientes según Estadio Clínico.



**CURVAS DE SOBREVIDA.
(Kaplan Meier).**

SEMINOMAS.

El porcentaje de sobrevida global a 5 años para el grupo de pacientes con tumores seminomatosos fue de 89.5%. Así mismo, para dicho grupo la sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue de 95%. Al realizar el análisis de sub-grupos se aprecia que tanto la sobrevida global como la sobrevida libre de enfermedad para el estadio I fue de 100%. La sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad para los pacientes en estadio II y III (únicamente 1 caso con estadio III) fue de 60% y 80% respectivamente. (FIGURAS 1 y 2)

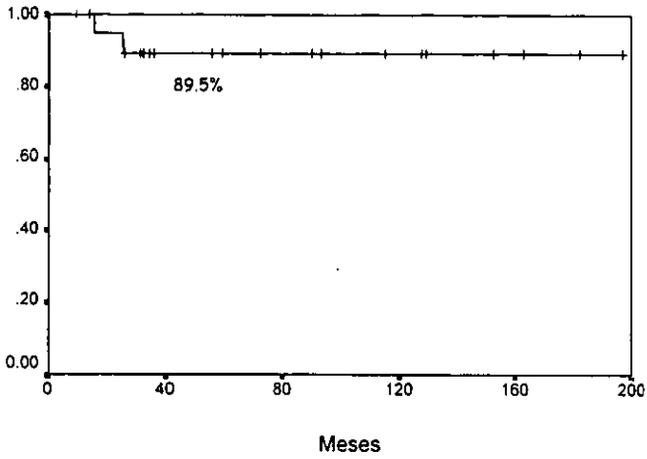
NO SEMINOMAS.

El porcentaje de sobrevida global y de sobrevida libre de enfermedad a 5 años para tumores no seminomatosos fue de 63% y 62% respectivamente. En el análisis de subgrupos se documentaron los siguientes resultados: el porcentaje de sobrevida global a 5 años para estadios I, II y III fue de 84%, 100% y 10% respectivamente; mientras que la sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue de 75%, 85% y 0%. (FIGURAS 3 y 4)

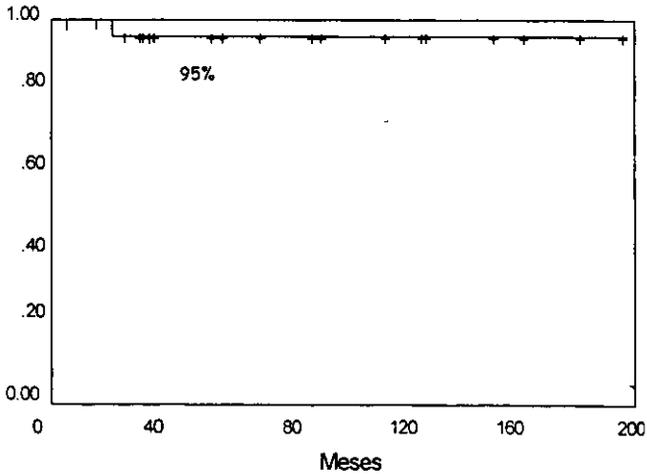
SEMINOMAS.

FIGURA 1

SOBREVIDA GLOBAL

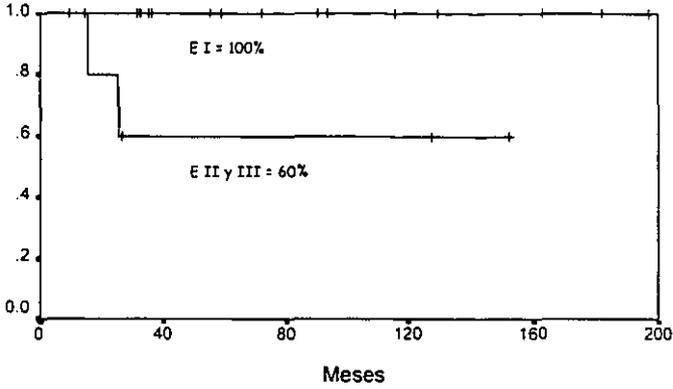


SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD

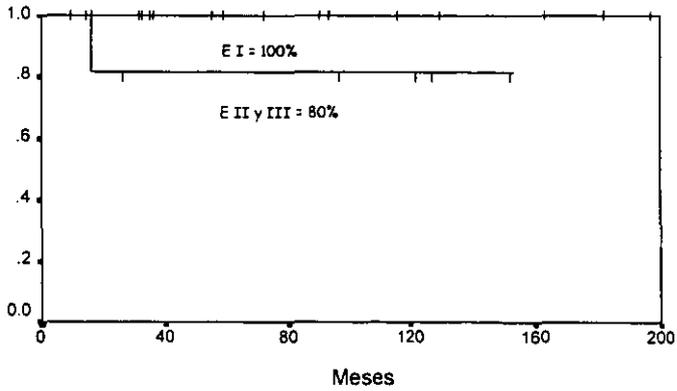


SEMINOMAS.
FIGURA 2

SOBREVIDA GLOBAL
POR ESTADIOS



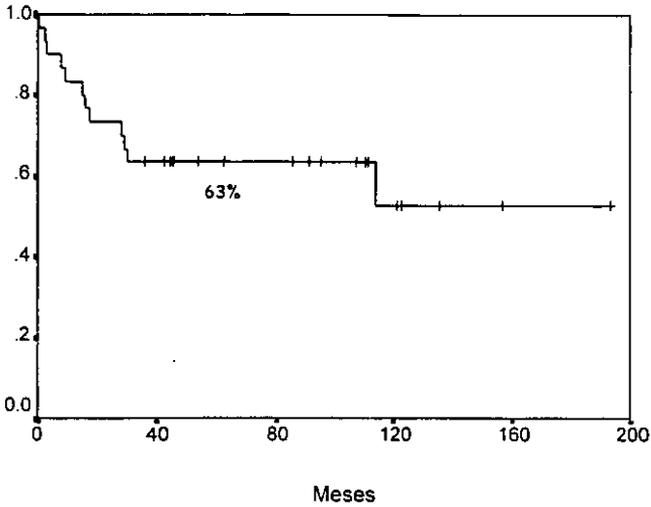
SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD
POR ESTADIOS



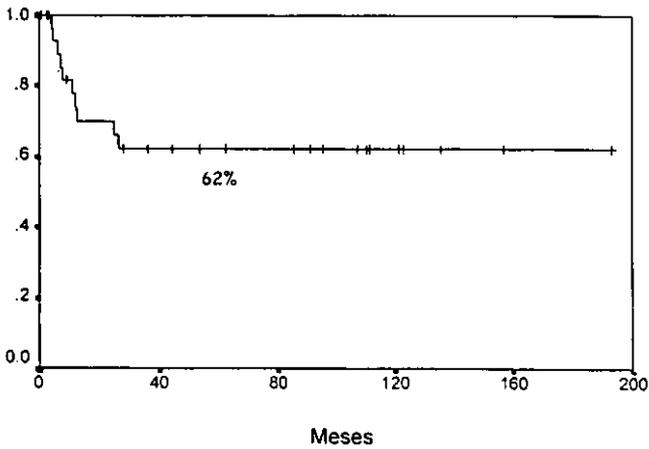
NO SEMINOMAS.

FIGURA 3

SOBREVIDA GLOBAL

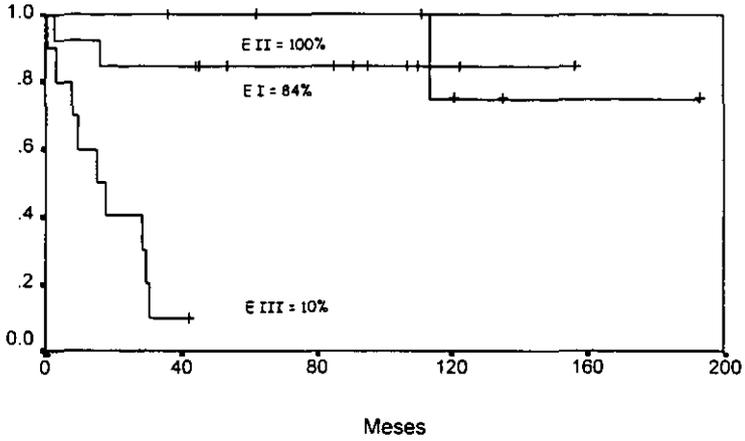


SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD

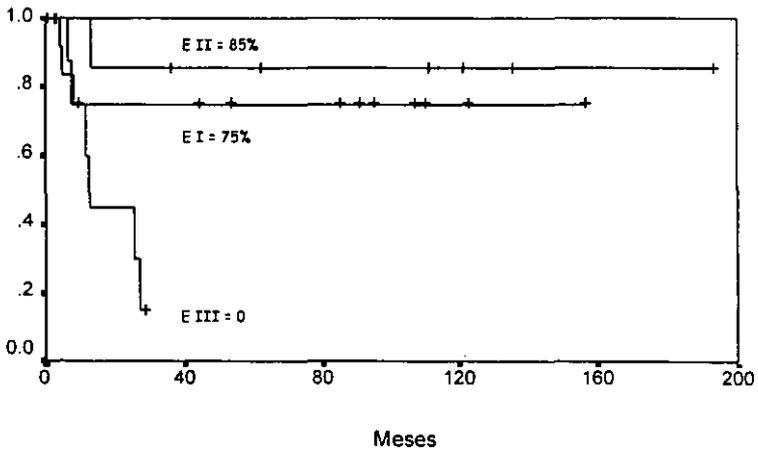


NO SEMINOMAS.
FIGURA 4

SOBREVIDA GLOBAL
POR ESTADIOS



SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD
POR ESTADIOS



VI DISCUSION.

Las neoplasias testiculares de células germinales constituyen los tumores malignos más comunes en los hombres jóvenes. Aproximadamente el 50% de los pacientes se presentan como seminomas y el 50% restante como no-seminomas. En nuestra serie el 41% de los pacientes se presentaron como seminomas y el 59% como tumores no-seminomatosos. La edad media de presentación para seminomas es en la cuarta década de la vida y para no-seminomas la tercera década de la vida. En nuestro estudio la mediana de edad fue de 29 años para seminomas y 26 años para no seminomas. La criptorquidea es un factor de riesgo claramente establecido.(1) Se pudo documentar en la presente serie, el antecedente de criptorquidea en el 19% de los pacientes que se presentaron como seminomas y en el 10% de los no-seminomatosos.

La presentación inicial de los seminomas es usualmente enfermedad localizada a los testículos en el 80% de los casos, 20% se presentan con enfermedad retroperitoneal y tan solo un 5% se presentan con enfermedad metastásica. (1) Nuestros resultados son muy similares a los reportados en la literatura con una presentación en estadio I de 71%, 24% en estadio II y 5% en estadio III. En los tumores no seminomatosos, la presentación inicial es alrededor del 60% a 70% en estadios I, 20% en estadios II y 15% en estadios III. (1) Nuestros resultados aquí mostrados son diferentes particularmente para el grupo de enfermos con estadios avanzados que representaron el 57% (estadios II y III). Esto posiblemente sea explicado por el retraso con que el paciente busca asistencia médica.

La conducta biológica de los seminomas es distinta a los no-seminomas, siendo generalmente una enfermedad altamente curable con cirugía, quimioterapia y radioterapia reportandose porcentajes de sobrevida global y libre de enfermedad mayores al 80% y 85% respectivamente, aún en enfermedad metastásica. (10) Por tal razón la IGCCC ha establecido criterios de bueno e intermedio pronóstico para dichos pacientes. En contraste, los tumores no-seminomatosos tienen un comportamiento de mayor agresividad, porque al momento del diagnóstico cerca del 50% se presentan con enfermedad metastásica. En el modelo pronóstico de la IGCCC los tumores no-seminomatosos son agrupados así: buen pronóstico, pronóstico intermedio y pobre pronóstico con frecuencias de sobrevida libre de progresión a 5 años de 89%, 75% y 41% respectivamente. En nuestro estudio el 100% de los pacientes con seminomas se presentaron en la categoría de buen pronóstico. En contraste, en pacientes con tumores no-seminomatosos el 63% se presentaron como buen pronóstico, 13% con pronóstico intermedio y el 24% con mal pronóstico.

El manejo inicial de los pacientes con seminomas en estadio I comprende orquidectomía. La radioterapia retroperitoneal adyuvante ha sido el tratamiento estándar durante los últimos 40 a 50 años. (1) Aproximadamente el 3 al 5% de los pacientes recaerán fuera del campo de tratamiento y la sobrevida global se encuentra alrededor del 92 al 99%. (1) En el instituto la conducta ha sido la misma, cirugía seguida de radioterapia adyuvante; en nuestra serie de un total de 15 pacientes con estadio I, 13 pacientes recibieron radioterapia adyuvante sin documentar recurrencia de la enfermedad. Algunos estudios prospectivos de observación han sido recientemente reportados, siendo el mas grande de ellos el estudio DATECA (Danish Testicular Carcinoma Study Group) que reportó 19% de recaídas, siendo el sitio primario de

recaída los ganglios retroperitoneales y en una mediana de tiempo de recaída de 12 a 18 meses. (14) En este mismo estudio el riesgo acumulativo de recaída después de 4 años fue: 6% en tumores menores de 3cms. 18% en tumores de 3 a 6cms. Y 36% en tumores mayores de 6cms. A la recaída la mayor parte de pacientes pudieron ser rescatados con una tasa de segunda recaída menor al 20%. La ventaja principal de la observación es disminuir el sobre-tratamiento de un 75% de los pacientes con seminomas estadios I. A este respecto tres de nuestros pacientes no aceptaron dicho tratamiento adyuvante y se encontraron libres de recurrencia para la fecha del análisis. Una alternativa al manejo de seminomas estadios I es la quimioterapia adyuvante. Oliver y col. han tratado 78 pacientes con uno o dos ciclos de carboplatino y con una mediana de seguimiento de 44 meses reportan únicamente 1 recaída.(15) Dieckmann y col. han seguido una cohorte de 82 pacientes tratados similarmente y con 24 meses de seguimiento han observado 1 recaída. (16) El Medical Research Council está conduciendo un estudio fase III de carboplatino adyuvante comparado con radioterapia retroperitoneal y los resultados son esperados con interés. (1)

El manejo tradicional de seminomas estadios II ha sido con radioterapia a ganglios para-aórticos y pélvicos con lo que se logra un excelente control local pero se ha observado un incremento en recaídas a distancia en pacientes con ganglios retroperitoneales mayores a 5 cms. La frecuencia de falla es de 10 a 20% en estadios IIA y IIB, 30 a 50% para estadios IIC y IID.(1) La frecuencia de recaída local a 5 años en el Princess Margaret Hospital (PMH), fue de 11% para estadios IIA y IIB y de 56% en estadios IIC y IID, la sobrevida global fue de 96% y 75% respectivamente. (17) La quimioterapia con cisplatino y etopósido ha demostrado ser activa en seminoma avanzado. En nuestro estudio todos los pacientes con estadio II fueron manejados con quimioterapia a base de cisplatino, esto debido a la presentación inicial (IIC 4 pac. IIA 1 pac.) y la falta de servicio de radioterapia dentro de la institución, observando 4 respuestas completas en 5 pacientes con estadios II así como en el único paciente con estadio III, con 2 respuestas mayores en los 2 pacientes restantes. Solamente se documentó recurrencia de la enfermedad en un paciente (15%) que fue tratado con quimioterapia de rescate, sin obtener resultado favorable.

Por muchos años el estándar de tratamiento de los tumores no seminomatos en estadio I fue de orquiectomía seguida de linfadenectomía retroperitoneal radical (LRP).(23) Sin embargo las limitaciones más importantes del procedimiento fueron: eyaculación retrograda e infertilidad (virtualmente eliminadas con modificaciones a la técnica quirúrgica en los 80s) y la necesidad de un seguimiento regular mandatorio, además que para el 70 a 80% de los pacientes en los cuales el procedimiento no demuestra enfermedad metastásica en retroperitoneo, el procedimiento no confiere ningún beneficio terapéutico. En virtud de lo anterior, la estrategia de vigilancia y quimioterapia de rescate ha ganado aceptación en los últimos 30 años y con un meticuloso seguimiento puede resultar en excelentes tasas de curación. Se ha confirmado por varios estudios prospectivos lo siguiente: 1) la frecuencia de recaída es de 30%, 2) la mediana de tiempo de recaída es de 5 a 6 meses (aunque pueden ocurrir recaídas tardías más allá de 24 meses en el 10% de los casos), 3) el 50% de las recaídas pueden ocurrir únicamente en el retroperitoneo, 4) elevación de los marcadores tumorales en dos terceras partes de los pacientes con recurrencia, siendo este dato la única evidencia de recaída en el 20% de los casos, 5) aunque la quimioterapia de rescate es excelente, un pequeño porcentaje de pacientes en recaída pueden morir de cáncer de testículo con este abordaje, 6) finalmente y no menos

importante, el cumplimiento de la vigilancia estrecha depende de la motivación de los pacientes, y la misma ha sido cuestionada por un reporte de la Universidad de Calgary en el que el pobre cumplimiento fue reflejado por incremento en la muerte por esta enfermedad. (24) Investigadores del MRC en Gran Bretaña, utilizando un modelo de factores pronósticos, han seleccionado los pacientes con alto riesgo de recurrencia (arriba del 50%) para administrar quimioterapia adyuvante. Este estudio demostró que la frecuencia de recaída luego de 2 ciclos de quimioterapia adyuvante con BEP fue menos del 5% sin observar efectos adversos a largo plazo. (29) En nuestra institución el manejo habitual en éste estadio es de cirugía del tumor primario y quimioterapia adyuvante en pacientes con alto riesgo de recurrencia en base a factores pronósticos (permeación vascular o linfática). De un total de 13 pacientes manejados con cirugía, 6 pacientes recibieron quimioterapia adyuvante sin presentar recurrencia de la enfermedad y 7 pacientes fueron solo vigilados, documentándose un porcentaje de recurrencia de 42%.

En general se consideran como opciones de tratamiento para tumores no-seminomatosos en estadio II la LRP en pacientes con enfermedad de bajo volumen, y por otro lado la quimioterapia primaria particularmente para enfermedad voluminosa (IIC o más) reservando la cirugía para enfermedad residual postquimioterapia. El abordaje estándar para pacientes con estadios clínicos IIA y IIB ha sido la LRP. (30) Pacientes con enfermedad incompletamente resecada deben recibir 3 a 4 ciclos de quimioterapia adyuvante con esquemas a base de cisplatino. (31) En el Reino Unido el abordaje de pacientes con estadios clínicos II durante los últimos 15 años ha sido quimioterapia luego de la orquiectomía, con linfadenectomía reservada para pacientes con enfermedad residual postquimioterapia. Este abordaje se basa en información de un estudio realizado por el Royal Marsden Hospital (RMH) donde se demuestran excelentes resultados de SLP y SG permitiendo así evitar la LRP y sus complicaciones. (34) En nuestra institución se manejaron 7 pacientes con estadio II con cirugía del sitio primario seguida de quimioterapia con esquemas basados en cisplatino dejando LRP para pacientes con tumor residual postquimioterapia, obteniendo un porcentaje de RC de 30% con quimioterapia únicamente y respuesta mayor en el 70% restante que se transformó en RC con cirugía para enfermedad residual. Solamente 1 paciente desarrolló recurrencia de la enfermedad que fue tratada exitosamente.

El tratamiento de pacientes con estadio III debe ser valorado según la categoría de riesgo de la IGCCC, y para enfermos de buen pronóstico se consideran las siguientes conclusiones y recomendaciones : 1) es necesario un tratamiento basado en cisplatino (100mg/mt2/ciclo). 2) 4 ciclos de EP(USA), 4 ciclos de BEP (Europeo) o 3 ciclos de BEP (USA) son equivalentes. 3) los regímenes con bleomicina incrementan la toxicidad. 4) La dosis óptima de etoposido no ha sido definida y requiere un estudio prospectivo.

En la clasificación reciente de la IGCCC los tumores con pobre pronóstico constituyen el 15%, y la sobrevida a 5 años para ese grupo es alrededor del 48%. En cuanto al tratamiento, investigadores de la UI demostraron que BEP es equivalente a PVB, pero con menor toxicidad. (41) Sin embargo, al analizar el grupo de pacientes con pobre pronóstico, se observó que BEP fue más efectivo estadísticamente, proponiendo 4 ciclos de BEP como el estándar para ese grupo de pacientes. La investigación en este grupo de pacientes se ha basado en la curva de dosis respuesta. Ozols y col.(42) en el NCI y el South-Eastern Cancer Study Group (43) han

comparado el doble de dosis de cisplatino, demostrando ambos grupos no haber diferencias entre los tratamientos con relación a la efectividad pero sí incremento de la toxicidad. Otro abordaje realizado por el ECOG comparó un régimen que incluyó ifosfamida sin demostrar mayor efectividad pero sí mayor toxicidad, recomendando BEP como estándar de tratamiento. (44) El EORTC comparó BEP contra BEP alternando con PVB de sin encontrar diferencias significativas. (45) Así mismo investigadores del MRC y el EORTC desarrollaron un régimen denominado BOP-VIP demostrando resultados alentadores en el estudio fase II, sin embargo en el estudio fase III contra BEP, los informes preliminares no mostraron beneficio. (46, 47)

El éxito obtenido con dosis altas de quimioterapia con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) en pacientes con recaída, ha conducido a algunos investigadores a usar esta modalidad como tratamiento inicial para pacientes con pobre pronóstico. En un estudio realizado por Droz y col. en 115 pacientes de pobre pronóstico previamente no tratados, no hubo evidencia de beneficio en el brazo de trasplante de medula ósea. (50) Sin embargo la intensidad de dosis del CDDP fue inferior en el brazo de trasplante autólogo de medula ósea y el carboplatino ha sustituido al CDDP en los protocolos de trasplante autólogo, así que el rol de altas dosis de quimioterapia en este grupo de pacientes no fue contestado por este estudio. Investigadores del MSKCC han tratado con altas dosis de quimioterapia y autotrasplante de CPH a pacientes con pobre pronóstico y quienes luego de 2 ciclos iniciales de quimioterapia convencional no tienen una curva de descenso ya sea de AFP ó GCH-Beta. En dos estudios estos investigadores han mostrado la factibilidad y mejoría de la sobrevida, comparado con controles históricos. (51) Finalmente The German Testicular Cancer Study Group ha desarrollado una línea de investigación con dosis escalonadas de quimioterapia inicial y soporte con factores de crecimiento o células progenitoras periféricas. Ellos han demostrado factibilidad de esta modalidad, sin embargo el beneficio franco alcanzado en estos estudios puede ser limitado por la inclusión de CDDP más que carboplatino en el esquema de altas dosis. (52, 53) Aún no hay resultados de estudios fase III, donde se compare, en el grupo de pacientes definidos como alto riesgo según la IGCCC, quimioterapia estándar vs. quimioterapia con altas dosis.

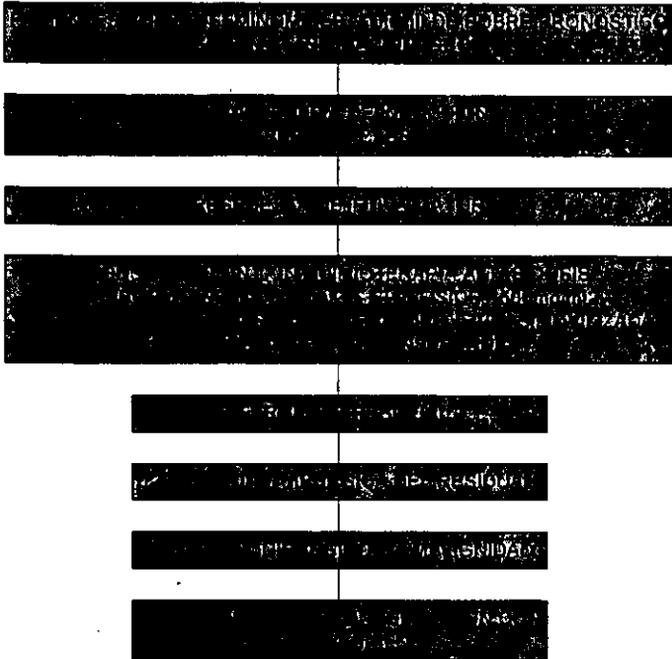
No hay series publicadas en latinoamérica que permitan saber el comportamiento de los enfermos en etapa III. Nuestros resultados (basados en 10 pacientes estadio III) son realmente preocupantes. Todos fueron tratados con quimioterapia basados en cisplatino y cirugía del residual, obteniendo únicamente respuesta mayor o respuesta completa en 4 pacientes (40%), una muerte por toxicidad y 5 pacientes con persistencia de la enfermedad. Finalmente con manejos convencionales de rescate nuestra sobrevida global fue de 10% (un único paciente) y la sobrevida libre de recurrencia de 0%. Por tal motivo iniciamos un estudio fase II, en pacientes con estadio III de no-seminomas y pobre pronóstico definido por la IGCCC, con quimioterapia de inducción seguida de consolidación quimioterapia a dosis altas y soporte de células hematopoyéticas progenitoras, con resultados preliminares muy prometedores (sobrevida global y libre de enfermedad mayores al 80%). (54)

VII CONCLUSIONES.

1. Los enfermos con tumores de células germinales del tipo seminomatosos se presentan con enfermedad temprana. En nuestro estudio el 71% de los pacientes se presentaron con estadio I y el 24% con estadio II, tan solo un paciente se presentó con estadio III. Estas cifras son similares a los reportes en la literatura. Estos datos contrastan con los de tumores no seminomatosos, que en nuestra institución se presentaron con enfermedad mas avanzada (estadios II 24% y estadios III 33%) a diferencia de lo reportado en la literatura (particularmente el IGCCC con 28% y 16% respectivamente).
2. La sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en nuestros pacientes con seminomas fue de 89.5% y 95% respectivamente, dato muy similar a lo reportado en la literatura. Para estadios I ambas sobrevidas fueron de 100%. Para estadios II La sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad fue de 60% y 80% respectivamente y el único paciente con estadio III se encuentra vivo y sin recurrencia.
3. Para el conjunto de pacientes con tumores no-seminomatosos la sobrevida global y libre de enfermedad fue de 63% y 62% respectivamente, datos inferiores a los reportados en la literatura probablemente en relación a un incremento en el porcentaje de pacientes con estadios avanzados. Para estadios I, la sobrevida global y libre de enfermedad fue de 84% y 75%, para estadios II de 100% y 85% respectivamente, similar a lo reportado en la literatura. Finalmente para estadios III la sobrevida global y libre de enfermedad fue de 10% y 0, datos sumamente inferiores a los reportados por el IGCCC (48% y 41%), quizá este en relación a un estadio mas avanzado y una mayor carga tumoral de nuestros pacientes comparados con otras instituciones.
4. En nuestra experiencia, tanto la radioterapia adyuvante para seminomas en etapas I, como la quimioterapia con BEP para estadios I de no seminomas son maniobras eficaces para reducir la recurrencia de la enfermedad.
5. En el grupo de pacientes con no-seminomas estadios III, los resultados alcanzados con manejos convencionales en nuestra institución han sido dramaticamente inferiores a los alcanzados en otros centros, por lo tanto se deberá plantear la posibilidad de incorporar otras estrategias de manejo que incluyan quimioterapia a dosis altas con soporte de autotransplante de células progenitoras hematopoyéticas perifericas o transplante autologo de medula ósea, tal y como ya se ha iniciado con resultados prometedores.
(ANEXOS)

VIII ANEXOS

PROTOCOLO DE MANEJO PARA PACIENTES CON CANCER DE TESTICULO NO-SEMINOMATOSO ESTADIO III Y DE POBRE PRONÓSTICO SEGÚN LA CLASIFICACION IGCC EN EL I.N.C.M.N.S.Z.



IX BIBLIOGRAFIA

1. Gospodarowicz M, Sturgeon J, Jewett M. Early stage and advanced Seminoma: Role of Radiation Therapy, Surgery and Chemotherapy. *Seminars in Oncology* 1998; 25 (2): 160.
2. Boring CC, Squires TS, Tong T, et al.: *Cancer Statistics, 1994*. *CA Cancer J Clin* 1994; 44: 7.
3. Sheinfeld J: Nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Current concepts and controversies. *Urology* 1994; 44: 2.
4. Whitmore WF: *Germinal testis tumors: guest overview*, in Skinner DG (Ed): *Urological Cancer*. New York, NY, Grune & Stratton, Inc, 1983, pp. 335-348.
5. Mostofi FK, Sesterhenn IA. Revised International classification of testicular tumors. In: Jones WG, Harnden P, Appleyard I, Eds. *Germ Cell Tumors III*. Oxford: Pergamon, 1994: 153.
6. Freedman LS, Parkinson MC, Jones WG, et al: Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy alone. *Lancet* 1987; 2: 294-298.
7. Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al: Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1762-1768.
8. DeRiese WT, DeReise C, Ulbrighth TM, et al: Flow cytometric and quantitative histologic parameters as prognostic indicators for occult retroperitoneal disease in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Int J Cancer* 1994; 57: 628.
9. Mencil PJ, Motzer RJ, Mazumdar M, et al: Advanced seminoma: Treatment results, survival, and prognostic factors in 142 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 120-136.
10. International Germ Cell Collaborative Group: International germ cell consensus classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594-603.
11. Droz JP, Kramar A, Nichols CR, et al: Second line chemotherapy with Ifosfamide, cisplatin and either etoposide or vinblastine in recurrent germ cell cancer: Assignment of prognostic groups. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 229 (abstr704).
12. Gerl A, Clemm C, Schmeller N, et al: Prognosis after salvage treatment for unselected male patients with germ cell tumors. *Br J Cancer* 1995; 72: 1026-1032.

13. Fossa SD, Stenning SP, Horwich A, et al: Prognostic factors for survival in patients with malignant germ cell tumors (GCT) relapsing after cisplatin-based chemotherapy. *Proc Am Soc clin Oncol* 1997; 16: (abstr333).
14. Von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, et al: Surveillance following orchidectomy for stage I seminoma of the testis. *Eur J Cancer* 1993; 14: 1931-1934.
15. Oliver RT, Edmonds PM, Ong JY, et al: Pilot studies of 2 and 1 course carboplatin as adjuvant for stage I seminoma: Should it be tested in a randomized trial against radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 3-8.
16. Dieckmann KP, Krain J, Kuster J, et al: Adjuvant carboplatin treatment for seminoma clinical stage I. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122: 63-66.
17. Gospodarowicz MK, Warde PR, Panzarella T, et al: The Princess Margaret Hospital experience in the management of stage I and II seminoma --- 1981 a 1991. *Adv Biosci* 1994; 91: 177-185.
18. Horwich A, Dearnaley DP, A'Hern R, et al: The activity of single agent carboplatin in advanced seminoma. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1307-1310.
19. Mencil PJ, Motzer RJ, Mazumdar M, et al: Advanced seminoma: Treatment results, survival, and prognostic factors in 142 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 120-126.
20. Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS, et al: Surgery for a post-chemotherapy residual mass in advanced seminoma. *J Urol* 1997; 157: 860-862.
21. 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.
22. Cullen MH, Droz JP: Management of stage I non-seminoma: Surveillance, in Horowich A (ed): *Testicular Cancer --- Investigation and Management* (ed1). London, Chapman and Hall Medical, 1996, pp 165-180.
23. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al: Primary retroperitoneal lymph node dissection in clinical stage I non-seminomatous germ cell testis cancer. Review of the Indiana University Experience 1965-1989. *Br J Urol* 1993; 71: 326-335.
24. Hao D, Seidel J, Ernst S, et al: Compliance of stage I nonseminomatous germ cell tumors patients with surveillance. *Proc Am Soc clin Oncol* 1997; 16: 322a.
25. Davis BE, Herr HW, Fair WR, et al: The management of patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis with serologic disease only after orchiectomy. *J Urol* 1994; 152: 111-115.

26. Pizzocaro G, Nicolai N, Salvioni R: Marker positive clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Which primary therapy? *J Urol* 1996; 155: 328a (suppl) (abstr).
27. Culine S, Theodore C, Terrier-Lacombe MJ, et al: Primary chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis and biological disease only after orchiectomy. *J Urol* 1996; 155: 1296-1298.
28. Saxman SB, Nichols CR, Foster RF, et al: The management of patients with clinical stage I nonseminomatous testicular tumors and persistently elevated serologic markers. *J Urol* 1996; 155: 587-589.
29. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, et al: Short course adjuvant chemotherapy in high risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: A Medical Research Council Report. *J Clin oncol* 1996; 14: 1106-1113.
30. Sheinfeld J, Herr HW. Role of surgery in management of germ cell tumors. *Seminars in Oncology* 1998; 25: 203-209.
31. Motzer RJ, Bosl GJ: Role of adjuvant chemotherapy in patients with stage II nonseminomatous germ cell tumors. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 111-116.
32. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, et al: Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med* 1987; 317: 1433.
33. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al: Etoposide and cisplatin adjuvant therapy for patients with pathological stage II germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2700-2704.
34. Horwich A, Norman A, Fisher C, et al: Primary chemotherapy for stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol* 1994; 151: 72-78.
35. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, et al: Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable prognosis disseminated germ cell tumors: A Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol* 1989; 7: 387-391.
36. Bosl GJ, Geller NL, Bajorin D, et al: A randomized trial of etoposide + cisplatin versus bleomycin + cisplatin + cyclophosphamide + dactinomycin in patients with good-prognosis germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1231-1238.
37. Loehrer PJ, Elson P, Johnson DH, et al: A randomized trial of cisplatin plus etoposide with or without bleomycin in favorable prognosis disseminated germ cell tumors. An ECOG study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; 10: 540a.
38. Storer G, Kaye S, Jones W, et al: Cisplatin (P) and VP16 (E) ± bleomycin (B), (BEP) vs. (EP) in good risk patients with disseminated non-seminomatous testicular cancer: a randomized EORTC GU Group study. *Onkologie* 1991; 14S4: 17-22 (suppl).

39. Bajorin DF, Sarosdy DT, Fossa SD, et al: Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 598-601.
40. Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, et al: Randomized trial of bleomycin, etoposide and cisplatin compared with bleomycin, etoposide and carboplatin in good-prognosis metastatic non-seminomatous germ cell cancer: A multi-institutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1844-1852.
41. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al: Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987; 316: 1435-1440.
42. Ozols RF, Ihde DC, Linehan WM, et al: A randomized trial of standard chemotherapy versus a high-dose chemotherapy regimen in the treatment of poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumors. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1031-1040.
43. Nichols CR, Williams SD, Loehrer PJ, et al: Randomized study of cisplatin dose intensity in poor-risk germ cell tumors: A Southeastern Cancer Study Group and Southwest Oncology Group protocol. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1163-1172.
44. Nichols CR, Loehrer PJ, Einhorn LH, et al: Phase III study of cisplatin, etoposide and bleomycin or etoposide, ifosfamide and cisplatin in advanced stage germ cell tumors: an intergroup trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 239 (abstr).
45. De Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, et al: Four cycles of BEP versus an alternating regime of PVB and BEP in patients with poor-prognosis metastatic testicular non-seminoma; A randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *Br J Cancer* 1995; 71: 1311-1314.
46. Lewis CR, Fossa SD, Mead G, et al: BOP/VIP --- A new platinum-intensive chemotherapy regimen for poor prognosis germ cell tumors. *Ann Oncol* 1991; 2: 203-211.
47. Kaye SB, Mead GM, Fossa SD, et al: An MRC/EORTC randomized trial in poor prognosis metastatic teratoma, comparing BEP with BOP/VIP. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 246 (abstr).
48. Motzer RJ, Mazumdar M, Bosl GJ, et al: High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: Treatment results and prognostic factors for survival and toxicity. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1098-1105.
49. Broun ER, Nichols CR, Turns M, et al: Early salvage therapy for germ cell cancer using high dose chemotherapy with autologous bone marrow support. *Cancer* 1994; 73: 1716-1720.

50. Droz JP, Pico JL, Ghosn M, et al: A Phase II trial of early intensive chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in the treatment of poor prognosis non seminomatous germ cell tumors. *Bull Cancer* 1992; 79: 497-507.
51. Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, et al: High-dose carboplatin, etoposide and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2546-2552.
52. Schmoll HJ, Bokemeyer C: Sequential intermediate high-dose chemotherapy in the primary treatment of poor risk testicular cancer. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: S48-S49 (suppl 1).
53. Schmoll HJ, Bokemeyer C: The role of hematopoietic growth factors in the chemotherapy of germ cell tumors, in Horwich A (ed): *Testicular Cancer: Investigation and Management*. London, Chapman & Hall Medical, 1996, pp 295-306.
54. Leon-Rodriguez E, Castro Salguero R, Hernández-Monroy CE, et al. Consolidation with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation for poor prognosis germ cell tumors at the Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: in press.
55. Einhorn L, Weathers T, Loehrer P, et al: Second line chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin after initial chemotherapy with cisplatin, VP-16, and Bleomycin in disseminated germ cell tumors (GCT). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: 196 (abstr).
56. Miller K, Loehrer P, Gonin R, et al: Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1427-1431.
57. Bosl GJ, Motzer RJ: Testicular Germ Cell Cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 242-253.
58. Motzer R, Bajorin B, Schwartz L, et al: Phase II trial of Paclitaxel shows antitumor activity in patients with previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2277-2283.
59. Nichols C, Baniel J, Foster R, et al: Late relapse of germ cell tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 234.