

11227
44
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
(The American British Cowdray Hospital)

QUIMIO TERAPIA EN EL CANCER DE TESTICULO

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DR. JESUS MIGUEL LAZARO LEON

Director de Tesis: Dra. Raquel Gersón

MEXICO, D. F.

1991



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 está 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.

I N D I C E

Introducción	1
Material y Métodos.....	7
Resultados	13
Discusión	14
Bibliografía	16

QUIMIOTERAPIA EN EL CANCER DE TESTICULO

CICLOS ALTERNOS DE CICLOFOSFAMIDA, ADRIAMICINA, Y CISPLATINO MAS VINBLASTINA Y BLEOMICINA EN TUMORES NO SEMINOMATOSOS AVANZADOS.

REPORTE DE 10 CASOS.

I N T R O D U C C I O N

LAS NEOPLASIAS GERMINALES DEL TESTICULO OCURREN CON UNA FRECUENCIA ESTIMADA DE 2.2 POR 100,000 HOMBRES Y CONSTITUYEN ENTRE EL 1 Y 2% DEL TOTAL DE LOS CÁNCERES EN LA POBLACIÓN MASCULINA. APROXIMADAMENTE 5 MIL CASOS NUEVOS POR AÑO SE ESTIMAN EN LOS E.U.A.. SU IMPORTANCIA ESTIBA EN QUE AFECTAN AL GRUPO DE EDAD COMPRENDIDO ENTRE LOS 15 Y 35 AÑOS. EN EL PASADO CONSTITUIAN LA TERCERA CAUSA DE MUERTE DEL MISMO [1].

ESTE TUMOR PARECE SER MAS FRECUENTE EN LAS CLASES SOCIOECONOMICAS ALTAS Y EN LA RAZA BLANCA CON UN PROPORCION DE 4:1 COMPARADO CON LAS RAZAS NEGRA Y ORIENTAL. AUN CUANDO LA RELACION ES INCIERTA LOS PACIENTES CON HISTORIA DE CRIPTORQUIDIA TIENEN UN ALTO RIESGO DE PADECER NEOPLASIA TESTICULAR DE CELULAS GERMINALES. LA ORQUIDOPEXIA ANTES DE LOS 6 AÑOS PARECE NO ELIMINAR ESTE RIESGO Y EL 20% DE LOS HOMBRES CON CRIPTORQUIDIA UNILATERAL EN QUIENES SE DESARROLLA CANCER TESTICULAR, LO TIENEN EN EL TESTICULO DESCENDIDO NORMALMENTE [2]. ESTO PUEDE SUGERIR DISGENESIA TESTICULAR Y POR LO TANTO PREDISPONER A CRIPTORQUIDIA Y CANCER; LO QUE EXPLICA LA APARENTEMENTE ALTA FRECUENCIA DE OLIGOSPERMIA EN EL PACIENTE TRATADO CON QUIMIOTERAPIA [2].

EL CANCER TESTICULAR PUEDE SER CLASIFICADO EN: TUMORES SEMINOMATOSOS Y TUMORES DE CELULAS GERMINALES NO SEMINOMATOSOS (TABLA NO.- 1). A PESAR DE QUE SE HAN DESCRITO VARIAS SUBCLASIFICACIONES HISTOLOGICAS DE LOS TUMORES NO SEMINOMATOSOS, NO EXISTEN DIFERENCIAS EN CUANTO A RESPUESTA AL TRATAMIENTO CUANDO SE LES AGRUPA SEGUN ESTADIO CLINICO.

LOS TUMORES NO SEMINOMATOSOS REPRESENTAN EN CONJUNTO EL 60% DE TODOS LOS CANCERES TESTICULARES, LA VARIEDAD HISTOLOGICA MAS COMÚN ES: MIXTO 40% (TERATOCARCINOMA 24%), CARCINOMA EMBRIONARIO 15 A 20%, TERATOMA PURO 10% Y CORIOCARCINOMA PURO SOLO DEL 1 AL 2%. ESTOS SE CARACTERIZAN POR LA PRODUCCION DE ELEMENTOS BIOLÓGICOS TALES COMO LA ALFA FETO PROTEINA Y LA FRACCIÓN BETA DE LA HORMONA GONADOTROFINA CORIONICA. LA ALFA FETO PROTEINA PRODUCIDA POR EL TIPO CARCINOMA EMBRIONARIO Y EL TUMOR DE "SENOS ENDODERMICOS", Y LA FRACCIÓN BETA DE LA HORMONA GONADOTROFINA CORIONICA EN LOS QUE PRESENTAN CORIOCARCINOMA. EL SEMINOMA REPRESENTA POR SI SOLO EL 40% RESTANTE, NO SE LE ASOCIA CON NIVELES SERICOS ALTOS DE MARCADORES TUMORALES (ELEMENTOS BIOLÓGICOS), Y CIFRAS ELEVADAS DE ESTOS ÚLTIMOS DEBERÍAN HACER PENSAR QUE SE ESTÁ ANTE UN TUMOR NO SEMINOMATOSO Y TRATARSE COMO TAL [3].

ES FRECUENTE QUE LOS PACIENTES SE PRESENTEN CON UNA MASA TESTICULAR DOLOROSA O NO. LA DISEMINACION PUEDE SER POR VÍA HEMATÓGENA Y/O LINFÁTICA; POR VÍA HEMATÓGENA LOS PULMONES SON EL SITIO DE MAYOR FRECUENCIA Y LE SIGUEN EL HIGADO Y EL S.N.C.. PARA LA VÍA LINFÁTICA LOS GANGLIOS RETROPERITONEALES ESTAN INVOLUCRADOS HASTA EN UN 40% APROXIMADAMENTE. 1 DE CADA 5 TIENEN ENFERMEDAD METASTÁSICA AL TIEMPO DE LA PRESENTACIÓN. EN TALES CASOS LA PRESENCIA DE: TOS, DOLOR TORÁCICO, DE ESPALDA O EN UN FLANCO, ASI COMO LA PRESENCIA DE GINECOMASTIA PUEDE RELACIONARSE CON CRECIMIENTO LOCAL DEL TUMOR [1,2].

LA EXPLORACION DE UNA MASA TESTICULAR DEBE HACERSE POR VÍA INGUINAL, SI SE COMPRUEBA LA PRESENCIA DE LA MISMA DEBE DE REALIZARSE ORQUIECTOMÍA. NUNCA DEBEN DE REALIZARSE BIOPSIAS NI ORQUIECTOMIA POR VÍA TRANSESCROTAL POR LA ELEVADA POSIBILIDAD DE DISEMINACIÓN LINFÁTICA DE LA NEOPLASIA.

AL ESTABLECERSE EL DIAGNOSTICO DE CANCER TESTICULAR DEBERÍA ESTUDIARSE LA EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD CON EL OBJETO DE PLANEAR SU TRATAMIENTO Y DE LO QUE DEPENDERÁ SU PRONÓSTICO. LOS ESTADIOS CLINICAMENTE TEMPRANOS(I Y IIA) SE LES TRATA LOCALMENTE; DISECCIÓN GANGLIONAR RETROPERITONEAL PARA LOS TUMORES NO SEMINOMATOSOS Y RADIOTERAPIA PARA EL SEMINOMA, Y LA ENFERMEDAD AVANZADA CON QUIMIO -

TERAPIA COMBINADA ÚNICA O EN COMBINACIÓN CON CIRUGÍA PARA ENFERMEDAD RESIDUAL.

LA EVALUACIÓN DEL ESTADIO CLINICO DE LA NEOPLASIA (TABLA NO.2) DEBE DE REALIZARSE DETENIDAMENTE, PARA ELLO SE UTILIZA LA TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA DEL TÓRAX Y ABDOMEN, SIENDO ÉSTA MAS SENSIBLE QUE LA RADIOLOGÍA CONVENCIONAL Y LA ULTRASONOGRAFÍA EN LA DEMOSTRACIÓN DE LAS METÁSTASIS [4], NIVELES SÉRICOS DE ALFA FETO PROTEÍNA, FRACCIÓN BETA DE HORMONA GONADATROFINA CORIÓNIC Y DESHIDROGENASA LÁCTICA SON NECESARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO. LA ELEVACIÓN DE LOS MARCADORES SÉRICOS DESPUÉS DEL TRATAMIENTO PUEDE ANTECEDER HASTA EN 6 MESES A LA EVIDENCIA CLÍNICA Y RADIOLÓGICA DE LA NEOPLASIA. ES INNECESARIO RECALCAR LA IMPORTANCIA DE UNA BUENA HISTORIA CLÍNICA Y EXAMEN FÍSICO COMO PARTE FUNDAMENTAL DE LA EVALUACIÓN INICIAL Y DE SEGUIMIENTO POSTERIOR AL TRATAMIENTO.

APROXIMADAMENTE EL 10% DE LOS PACIENTES EN ESTADIO I Y DEL 40 AL 60% EN ESTADIO II TIENEN RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD A PESAR DE HABÉRSELES PRACTICADO DISECCIÓN GANGLIONAR RETROPERITONEAL, TALES RECURRENCIAS SON MANIFESTADAS COMO METÁSTASIS PULMONARES Ó ELEVACIONES EN LOS NIVELES DE MARCADORES TUMORALES. ÉSTOS PACIENTES, ASÍ COMO LOS QUE TIENEN ENFERMEDAD AVANZADA REQUIEREN DE QUIMIOTERAPIA, YA QUE SIN TRATAMIENTO LOS PACIENTES FALLECEN DENTRO DEL PRIMER AÑO AL DIAGNÓSTICO.

EL PRIMER AVANCE PARA LA TERAPIA COMBINADA SE REMONTA A 1960 CUANDO LI Y COLABORADORES UTILIZANDO ACTINOMICINA D, METROTEXATE Y CLORAMBUCIL OBTUVIERON RESPUESTAS EN 12 DE 23 PACIENTES; 7 (30%) CON RESPUESTA COMPLETA Y 3 CON SOBREVIDA LARGA. NO ES SINO HASTA LOS PRINCIPIOS DE LOS 70'S CUANDO SAMUELS Y COLABORADORES UTILIZANDO INFUSIONES DE BLEOMICINA EN COMBINACIÓN DE VINBLASTINA PRODUCIERON DEL 33 AL 50% DE RESPUESTAS COMPLETAS [5]. A PARTIR DE ÉSTOS AÑOS Y GRACIAS AL DESCUBRIMIENTO DEL CISPLATINO COMO AGENTE ÚNICO Y EFECTIVO SIN GRANDES EFECTOS COLATERALES DE MIELOSUPERESIÓN QUE SE DESARROLLARON LOS MAS GRANDES AVANCES EN LA TERAPIA COMBINADA, UTILIZANDO ESQUEMAS QUE TENÍAN COMO EJE CENTRAL LA UTILIZACIÓN DE DICHO AGENTE A ALTAS DÓISIS.

TABLA No.- 1.
CLASIFICACION DE LOS TUMORES GERMINALES DEL TESTICULO
SEGUN LA ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD.

- A.- Tumores seminomatosos**
- 1.- Seminoma.
 - 2.- Seminoma espermatocítico.
- B.- Tumores no seminomatosos**
- 1.- Carcinoma embrionario
 - a. Poliembrioma.
 - 2.- Teratoma
 - a. Maduro.
 - b. Inmaduro.
 - c. Con transformación maligna.
 - 3.- Tumor de "senos endodérmicos"
 - 4.- Coriocarcinoma
 - 5.- Tumor con más de un tipo histológico
 - a. Carcinoma embrionario y teratoma.
(teratocarcinoma)
 - b. Coriocarcinoma y cualquier otro tipo.
(especificar).
 - c. Otras combinaciones. (especificar)
-

TABLA No.- 2

CLASIFICACION POR ESTADIOS DEL CARCINOMA TESTICULAR

ESTADIOS	I	Tumor confinado al testículo
	IIa	Evidencia de crecimientos ganglionares retroperitoneales, determinado por linfadenectomía, linfangiografía o TAC(menos de seis ganglios)
	IIb	Crecimiento ganglionar retroperitoneal(más de seis ganglios)
	IIc	Enfermedad retroperitoneal masiva. Habitualmente se palpan masas
	IIIa	Metastasia a vísceras por debajo del diafragma
	IIlb	Metastasia por arriba del diafragma (pulmones, cerebro y mediastino)

ESTADIFICACION DEL SEMINOMA

ESTADIOS	I	Tumor confinado al testículo
	IIa	Evidencia de crecimientos ganglionares retroperitoneales determinado por linfadenectomía, linfangiografía o TAC.
	IIb	Masa abdominal palpable
	III	Adenopatía supradiaphragmática (mediastinal y/o cervical)
	IV	Metastasia a vísceras(pulmon, hueso, hígado y/o S.N.C.

EN 1974 LA UNIVERSIDAD DE INDIANA(EINHORN Y COLS.) CONDUJO EL PRIMER ESTUDIO UTILIZANDO EL CISPLATINO A ALTAS DÓISIS EN COMBINACIÓN CON BLEOMICINA Y VINBLASTINA OBTENIENDO RESPUESTA COMPLETA EN EL 70% DE LOS PACIENTES, MISMA QUE AUMENTÓ HASTA EL 83% CUANDO SE LES REALIZÓ CIRUGÍA POR ENFERMEDAD RESIDUAL A 14 PACIENTES QUE SOLO HABÍAN EXPERIMENTADO RESPUESTA PARCIAL. EL SEGUIMIENTO POSTERIOR A LOS 2 AÑOS DEMOSTRÓ UN 60% DE RESPUESTA COMPLETA. LOS INCONVENIENTES EN LA UTILIZACIÓN DE ESTE NUEVO ESQUEMA FUERON LA PRESENCIA DE UNA GRAN MIELO SUPRESIÓN OBSERVADA EN EL 40% DE LOS PACIENTES Y LA DE BACTEREMIA EN UN 15% DE LOS MISMOS. UN SEGUNDO ESTUDIO CONDUCTIDO POR ELLOS 4 AÑOS MAS TARDE DEMOSTRÓ LA EFECTIVIDAD DE LA REDUCCIÓN DE LA DÓISIS DE VINBLASTINA PARA AMINORAR LOS EFECTOS MIELOSUPRESIVOS SIN DISMINUCIÓN EN EL PORCENTAJE DE RESPUESTA.

EL GRUPO COOPERATIVO PARA EL ESTUDIO DEL CÁNCER CONDUJO UN TERCER ESTUDIO DE 1978 A 1980 CON 184 PACIENTES OBTENIENDO UNA TASA SIMILAR AL ANTERIOR (71%). OTROS ESQUEMAS COMO EL UTILIZADO POR EL MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER LLAMADO VAB 6; CICLOFOSFAMIDA, BLEOMICINA,ACTINOMICINA D, VINBLASTINA Y CISPLATINO, HA PRODUCIDO SIMILAR PORCENTAJE DE RESPUESTA COMO LOS ANTERIORES. EN LOS ÚLTIMOS AÑOS LA PRESENCIA DE UN NUEVO AGENTE CONOCIDO COMO VP16-213 (ETOPÓSIDO) HA SIDO UTILIZADO POR EL GRUPO COOPERATIVO PARA EL ESTUDIO DEL CÁNCER EN UN PROTOCOLO EN EL QUE SUSTITUYÓ A LA VINBLASTINA, OBTENIENDO PORCENTAJES SIMILARES, SINO ES QUE MÁAS ALTOS A LOS OBTENIDOS POR LOS ESQUEMAS QUE CONTIENEN A ÉSTA ÚLTIMA, PERO SOBRE TODO SIN LA GRAN TOXICIDAD NEUROMUSCULAR DE LA MISMA [6].

EN EL PRESENTE TRABAJO SE EXPONE LA EXPERIENCIA OBTENIDA EN 10 PACIENTES CON EL PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA CICLICA ALTERNA DENOMINADO CISCA II / VB IV, MISMO QUE FUÉ PROPUESTO POR LOGOTHETIS Y COLABORADORES DEL HOSPITAL MD ANDERSON DE LA UNIVERSIDAD DE TEXAS, DONDE SE OBTUVIERON PORCENTAJES DE RESPUESTA DE HASTA UN 89% [7].

MATERIAL Y METODOS.

10 PACIENTES CON TUMORES METASTASICOS DE CÉLULAS GERMINALES FUERON ADMITIDOS AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL ABC PARA RECIBIR QUIMIOTERAPIA CICLICA ALTERNA. 8 DE ELLOS NO HABÍAN RECIBIDO TRATAMIENTO ALGUNO, 1 RECIBIÓ 2 CICLOS DE QUIMIOTERAPIA A BASE DE CICLOFOSFAMIDA, ADRIAMICINA, CISPLATINO, BLEOMICINA Y VIN BLASTINA CON RECAIDA A LOS 8 MESES DE SEGUIMIENTO, 1 FUÉ TRATADO CON 4 CICLOS QUE INCLUYERON BLEOMICINA, VP16-213 Y CISPLATINO DE ACUERDO AL PROTOCOLO RECOMENDADO POR LA UNIVERSIDAD DE INDIANA Y SIN HABER OBTENIDO RESPUESTA ADECUADA.

SUS EXÁMENES DE INGRESO INCLUYERON: HISTORIA Y EXÁMEN FÍSICO, RADIOGRAFÍA DEL TÓRAX, ELECTROCARDIOGRAMA, NIVELES SÉRICOS DE MARCADORES TUMORALES, TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA DE TÓRAX, ABDOMEN Y PELVIS, DEPURACIÓN DE CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS, BH QS, ES, PFH, Ca++ y Mg++ SÉRICOS Y EXAMEN GENERAL DE ORINA. OTROS ESTUDIOS COMO ESPIROMETRÍA SIMPLE, ECOCARDIOGRAMA, GAMMAGRAFÍA PULMONAR Y LINFANGIOGRAFÍA NO FUERON SOLICITADOS SIN INDICACIÓN Ó SOSPECHA CLÍNICA. LOS MARCADORES TUMORALES MEDIDOS FUERON: ALFA - FETO PROTEINA, FRACCIÓN BETA DE LA HORMONA GONADATROFINA CORIÓNICCA Y DESHIDROGENASA LÁCTICA.

9 PACIENTES TENÍAN TUMOR ORIGINADO EN EL TESTÍCULO Y 1 ERA DE ORIGEN EXTRAGONADAL. LA EDAD MEDIA DEL GRUPO FUÉ DE 22,5 AÑOS (RANGO DE 17 A 28 AÑOS).

EL TRATAMIENTO CONSISTIÓ EN UN ESQUEMA DE CICLOS ALTERNOS DENOMINADO CISCA II / VB IV POR EL GRUPO DEL HOSPITAL MD ANDERSON DE LA UNIVERSIDAD DE TEXAS. CISCA II INCLUYÓ: CICLOFOSFAMIDA A LA DÓISIS DE 1 GR/M² S.C. DIVIDO EN 2 DÓISIS IGUALES Y ADMINISTRADAS EN LOS DÍAS 1 Y 2), ADRIAMICINA (80 A 90 MG/M² S.C. EN DOS DÓISIS IGUALES ADMINISTRADAS EN LOS DIAS 1 Y 2), CISPLATINO (100 A 120MG POR M² S.C. ADMINISTRADO EN EL DÍA 3), LA ADMINISTRACIÓN DE CIS - PLATINO FUÉ HECHA PREVIA HIDRATACIÓN, DIURESIS FORZADA CON MANITOL Y MEDICACIÓN ANTIEMÉTICA SEGUN LINEAMIENTOS DESCRITOS EN PUBLICACIONES INTERNACIONALES.

DESPUÉS DE LA RECUPERACIÓN DE LA MIELODEPRESIÓN INDUCIDA POR ÉSTE CICLO LOS PACIENTES FUERON READMITIDOS AL HOSPITAL PARA RECIBIR VB IV CONSISTENTE EN: INFUSIÓN CONTÍNUA Y SIMULTÁNEA DE BLEOMICINA 30 U/DÍA Y VINBLASTINA 3MG/M² S.C. DÍA DURANTE 5 DÍAS. SE REALIZARON RECUEENTOS HEMATOLÓGICOS PERIÓDICOS, MEDICIÓN DE CURVA TÉRMICA DURANTE LOS PERÍODOS DE GRANULOCITOPENIA MÁXIMA, Y SE RECOMENDÓ EL USO DE LAXANTES SUAVES EN CASO DE CONSTIPACIÓN Ó ÍLEO MODERADO.

EL ESTADIO CLÍNICO FUÉ DETERMINADO SEGÚN CLASIFICACIÓN PROPUESTA POR EL INSTITUTO NACIONAL DE CÁNCER DE LOS E.U.A. (TABLA No-4). DE LOS 9 PACIENTES CON NEOPLASIA ORIGINADA DEL TESTÍCULO, 8 TENÍAN ESTADIO III; UNO DE ELLOS ESTABA EN RECAIDA DESPUÉS DE 8 MESES DE SEGUIMIENTO Y CUYA MANIFESTACIÓN ACTUAL FUÉ GANGLIOS SUPRACLAVICULARES DEL LADO DERECHO, 1 CON ESTADIO IIB Y EL ÚLTIMO CON NEOPLASIA DE ORIGEN EXTRAGONADAL Y FALLA A OBTENER RESPUESTA AL PRIMER ESQUEMA CON BLEOMICINA, VP16-213 Y CISPLATINO. A 8 SE LES REALIZÓ ORQUIECTOMÍA UNILATERAL DESPUÉS DE 2 CICLOS ALTERNOS DE QUIMIOTERAPIA Y 1 TUVO ORQUIECTOMÍA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO.

A TODOS LOS PACIENTES ANTES DE RECIBIR EL SIGUIENTE CICLO SE LES HICIERON LAS SIGUIENTES DETERMINACIONES: MARCADORES TUMORALES, DEPURACIÓN DE CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS, BH, QS, ES, PFH, Ca++ y Mg++ SÉRICOS, CONTROLES TOMOGRÁFICOS DEL TÓRAX, ABDOMEN Y PELVIS FUERON REALIZADOS DESPUÉS DEL 2º CICLO Y AL COMPLETAR 4 DE LOS MISMOS, SOBRE TODO EN AQUELLOS PACIENTES CON NEOPLASIA RETROPERITONEAL Y METÁSTASIS PULMONARES. EN SOLO 2 PACIENTES SE REALIZÓ TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA DE CRÁNEO POR SOSPECHA Y ALTA PROBABILIDAD DE TENER METÁSTASIS CEREBRALES, SIENDO POSITIVA EN UNO DE LOS MISMOS, PARA LO CUAL RECIBIÓ RADIOTERAPIA A S.N.C Y QUIMIOTERAPIA INTRATECAL.

SE CONSIDERÓ RESPUESTA COMPLETA CUANDO AL EXÁMEN RADIOLÓGICO NO HABÍA EVIDENCIA DE ENFERMEDAD Y LOS MARCADORES TUMORALES ESTABAN DENTRO DE LÍMITES NORMALES. RESPUESTA PARCIAL CUANDO LA EVIDENCIA RADIOLÓGICA DEMOSTRÓ ESTABILIZACIÓN DE LAS LESIONES Y LOS MARCADORES TUMORALES ESTABAN DENTRO DE LÍMITES DE NORMALIDAD. A ÉSTOS ÚLTIMOS SE LES REEVALUÓ 4 SEMANAS MÁS TARDE Y SI PERMANECÍAN SIN CAMBIOS FUERON SOMETIDOS A CIRUGÍA EXPLORATORIA POR ENFERMEDAD RESIDUAL.

TABLA no.- 4. CARACTERISTICAS DE LA POBLACION

SITIO PRIMARIO DEL CANCER	N° PACIENTES
Testículo	9
Mediastino	-
Retroperitoneo	1
Desconocido	-
TIPO DE TUMOR	
Seminoma	
Carcinoma embrionario	2
Coriocarcinoma *	4
Teratocarcinoma	
Mixtos	4
EXTENSION DE LA ENFERMEDAD	
Mínima	
Avanzada	10
RADIOTERAPIA PREVIA	-

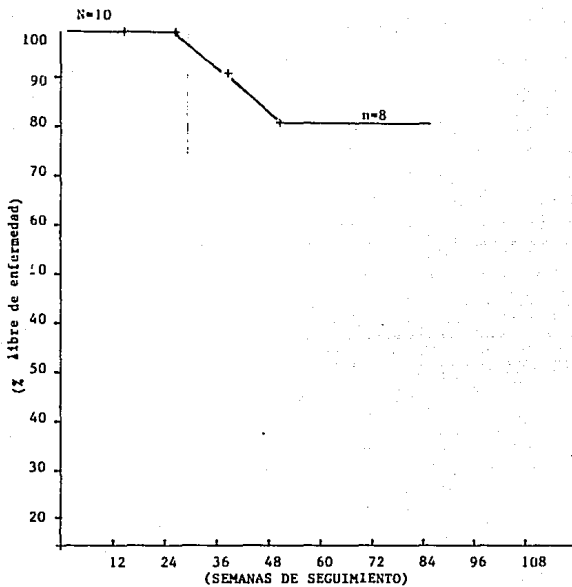
* Coriocarcinoma + otro tipo histológico,
no hubo coriocarcinoma puro.

TABLA No.- 5. FRECUENCIA DE LA TOXICIDA AGUDA

	CISCA II %	VB IV %
ESTOMATITIS		
grado I	10(2)	35(5)
grado II	-	45(8)
grado III	-	-
CONSTIPACION	-	80(26)
Ileo	-	10(4)
HIPERTENSION	10(2)	-
GRANULOCITOPENIA Y FIEBRE:		
Cultivos (-)	30(5)	60(8)
Cultivos (+)	-	-

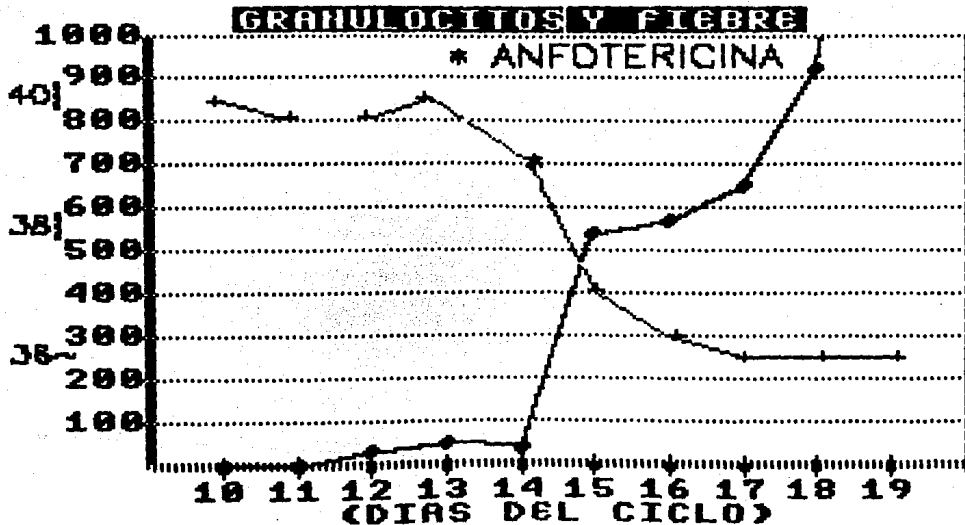
CISCA II: 17 ciclos.

VB IV : 15 ciclos.



GRAFICA no.- 1.

(GRAFICA no.- 2)



LA TOXICIDAD OBSERVADA FUÉ CLASIFICADA COMO AGUDA Y CRÓNICA, LA TOXICIDAD AGUDA INCLUYÓ: ESTOMATITIS, ÍLEO PARALÍTICO, PERICARDITIS, HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA TRANSITORIA Y COMPLICACIONES INFECCIOSAS, LA TOXICIDAD CRÓNICA FUÉ INCLUIDA COMO: CARDIOTOXICIDAD, FIBROSIS PULMONAR POR BLEOMICINA, NEUROPATÍA PERIFÉRICA, FENÓMENO DE RAYNAUD Y NEFROTOXICIDAD.

RESULTADOS.

LAS CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO ESTUDIADO SE RESUMEN EN LA TABLA No.- 4, DE LOS 10 PACIENTES 9 TENÍAN NEOPLASIA DE ORIGEN TESTICULAR Y 1 ERA DE ORIGEN EXTRAGONADAL. TODOS TENÍAN ENFERMEDAD AVANZADA; 8 CON ESTADIO III, 1 CON ESTADIO IIb Y 1 DE ORIGEN EXTRAGONADAL. 6 PACIENTES(66%) DE LOS 9 CON TUMOR PRIMARIO TESTICULAR OBTUVIERON RESPUESTA COMPLETA, 2(20%) OBTUVIERON RESPUESTA PARCIAL Y SE LES SOMETIÓ A CIRUGÍA EXPLORADORA POR ENFERMEDAD RESIDUAL. 1 PACIENTE DE LOS QUE HABÍAN EXPERIMENTADO RESPUESTA COMPLETA TUVO RECAIDA A LOS 11 MESES DE SEGUIMIENTO CON ENFERMEDAD LOCALIZADA A LOS GANGLIOS PERIRENALES IZQUIERDOS, Y FUÉ ASIGNADO A RECIBIR 2 CICLOS COMPLEMENTARIOS DE QUIMIOTERAPIA. EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE LOS 3 ESPECÍMENES OBTENIDOS EN LOS PACIENTES DEMOSTRÓ TERATOMA MADURO.

EL PORCENTAJE TOTAL DE RESPUESTA COMPLETA CON QUIMIOTERAPIA SOLA Y CIRUGÍA POR ENFERMEDAD RESIDUAL ASCENDIÓ HASTA 90%. EL PACIENTE CON TUMOR DE ORIGEN EXTRAGONADAL OBTUVO RESPUESTA PARCIAL Y A 10 MESES DE SEGUIMIENTO SE ENCUENTRA EN ESPERA DE CIRUGÍA.

TOXICIDAD AGUDA. (TABLA No.- 5). 90% DE LOS CICLOS DE VB IV SE ASOCIARON A ESTOMATITIS; 35% CON ESTOMATITIS GRADO I Y 45% CON ESTOMATITIS GRADO II. SOLO 10% DE LOS CICLOS CÍSCA II SE ASOCIARON A ESTOMATITIS Y FUERON GRADO I. LA CONSTIPACIÓN FUÉ FRECUENTE, PERO SOLO EN UNO SE PRESENTÓ ÍLEO MODERADO, HUBIERON 14 EPISODIOS DE GRANULOCITOPENIA Y FIEBRE, PERO TODOS CON CULTIVOS NEGATIVOS. EL 63% DE LOS EPISODIOS CORRESPONDIÓ AL CICLO VB IV Y EL 32% A CÍSCA II. SU MANEJO INCLUYÓ EL USO DE EMPÍRICO DE UNA CEFALOSPORINA DE TERCERA GENERACIÓN EN COMBINACIÓN CON UN AMINOGLUCÓSIDO, EN 1 PACIENTE HUBO NECESIDAD DE UTI-

LIZAR ANFOTERICINA B EMPÍRICAMENTE POR GRANULOCITOPENIA PERISTENTE CON FIEBRE PROLONGADA Y "ARRESTO" EN LA MADURACIÓN DE LOS NEUTRÓFILOS (GRAFICA no.- 2).

TOXICIDAD CRÓNICA. UN SOLO PACIENTE MOSTRÓ NEFROTOXICIDAD A LA ADMINISTRACIÓN DE CISPLATINO, AL PRESENTARSE UN AUMENTO DE LA CREATININA SÉRICA MAYOR DE 0,4 MG/DL DE LA BASAL OBTENIDA. LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA FUÉ NOTORIA EN 4(40%) PERO LA INTENSIDAD FUÉ DISMINUYENDO PAULATINAMENTE Y ES LEVE EN LA ACTUALIDAD DESPUES DE 12 MESES DE SEGUIMIENTO. NO SE OBSERVÓ EVIDENCIA CLÍNICA DE TOXICIDAD CARDIACA Ó PULMONAR.

EL TIEMPO PROMEDIO DE SEGUIMIENTO HASTA LA ACTUALIDAD ES DE 58 SEMANAS. (GRAFICA no.- 1).

DISCUSION.

AUN CUANDO NUESTRO GRUPO ES PEQUEÑO LOS RESULTADOS OBTENIDOS SON SIMILARES A LOS REPORTADOS POR LOGOTHETIS Y COLABORADORES (7). LA RESPUESTA COMPLETA INICIAL OBTENIDA POR NOSOTROS(66%) ES INFERIOR A LA MOSTRADA POR ELLOS(86%), PERO AL PARECER PODRÍA EXPLICARSE PORQUE EL 80% DE NUESTROS PACIENTES ESTABAN EN ESTADIO III Y SOLO 70% DE SU GRUPO ESTABA EN LA MISMA SITUACIÓN. EL PORCENTAJE DE RESPUESTA SE IGUALÓ CUANDO SE COMBINARON QUIMIOTERAPIA Y CIRUGÍA PARA ENFERMEDAD RESIDUAL(90%). LA TOXICIDAD AGUDA Y CRÓNICA FUERON SIMILARES. NO HUBIERON DEFUNCIONES RELACIONADAS AL TRATAMIENTO Y SUS COMPLICACIONES AGUDAS.

EN LA ACTUALIDAD EL PORCENTAJE DE RESPUESTA QUE SE PUEDE OBTENER CON LOS ESQUEMAS BASADOS EN CISPLATINO ES EN PROMEDIO DEL 80% PARA TUMORES AVANZADOS. HA GANADO LA ATENCIÓN LA MODALIDAD DE CLASIFICAR A LOS PACIENTES CON TUMORES AVANZADOS EN GRUPOS DE "BUEN PRONÓSTICO" Y "PRONOSTICO POBRE" A RESPONDER AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL.

PARA LOS PACIENTES "BUEN PRONOSTICO" SE RECOMIENDA:

- 1).- ESQUEMA INICIAL A BASE DE CISPLATINO, VP16-213 Y BLEOMICINA (BEP) POR SU MENOR TOXICIDAD NEUROMUSCULAR QUE EL ESQUEMA INICIAL QUE INCLUÍA A LA VINBLASTINA(PVB).

PARA LOS PACIENTES CON "PRONÓSTICO POBRE" A QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA SE RECOMIENDA [8].:

- 1).- SI EL PACIENTE HA FALLADO AL RÉGIMEN DE VINBLASTINA, UTILIZAR UN ESQUEMA ALTERNO BASADO EN VP16-213.
- 2).- LA IFOSFAMIDA (ANÁLOGO DE LA CICLOFOSFAMIDA) PUEDE SER CONSIDERADA COMO ALTERNATIVA SOLO SI SE HA FALLADO AL USO DE 2 ESQUEMAS; UNO QUE CONTenga VINBLASTINA Y EL OTRO CON VP16-213.
- 3).- LA UTILIZACIÓN COMBINADA DE IFOSFAMIDA + CISPLATINO + VINBLASTINA Ó VP16-213 DEBE CONSIDERARSE COMO DE TERCERA LÍNEA.

EL ESQUEMA UTILIZADO POR NOSOTROS PARECE TENER UN ALTO PORCENTAJE DE RESPUESTA COMO EL MOSTRADO POR LOGOTHETIS Y COLABORADORES. EN ESTOS MOMENTOS NO ES POSIBLE REALIZAR EVALUACIONES ESTADÍSTICAS COMPARATIVAS POR EL NÚMERO TAN REDUCIDO DE NUESTRO GRUPO.

BIBLIOGRAFIA.

- 1).- Patrick J. Loehrer and Lawrence H. Einhorn. Management of Testicular Cancer. UPDATE IV. Harrison's Principles of Internal Medicine, 1984.
- 2).- John D. Hainsworth, M.D., F. Anthony Greco, M.D.: Testicular Germ Cell Neoplasms. Am J Med 1983; 75: 817-832.
- 3).- George J. Bosl, M.D. et al: Serum Tumor Markers in Patients with Metastatic Germ Cell Tumors of the Testis. Am J. Med 1983; 75: 29-35.
- 4).- Wolf B. Schwerk, M.D. et al. Testicular tumors: Prospective Analysis of Real Time US Patterns and Abdominal Staging. Radiology 1987; 164: 369-374.
- 5).- Melvin L. Samuels, M.D. et al.: Bleomycin combination Chemotherapy in the management of testicular neoplasia. Cancer 1975; 36:318-326.
- 6).- Stephen D. Williams, M.D. et al.: Treatment of Disseminated Germ-Cell Tumors with Cisplatin, Bleomycin and either Vinblastine or Etoposide. N Engl J Med 1987;316:1435-40.
- 7).- Christopher J. Logothetis, M.D. et al.: Cyclic Chemotherapy with Cyclofosamide, Doxorubicin, and Cisplatin plus Vinblastine and Bleomycin in Advanced Germinal Tumors. Results with 100 patients. Am J Med 1986;81:219-228.
- 8).- Loehrer P J et al.: Management of Patients with Germ Cell Tumors. Proc Am Soc Clin Oncol 8:50-60, 1988.
- 9).- Gerald P. Bodey, M.D.: Infection in Cancer Patients: A continuing Association Am J Med 1986;81(suppl 1A):11-25.
- 10).- Lawrence H. Einhorn, M.D.: Chemotherapy of Disseminated Germ Cell Tumors. Cancer 1987;60:570-73.
- 11).- Stephen D. Williams, M.D. et al.: Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. N Engl J Med 1987;317:1433-8.
- 12).- John D. Hainsworth, M.D. et al.: Advanced Extragonadal Germ Cell tumors: Successful treatment with combination chemotherapy. Ann Intern Med 1982; 97: 7-11.
- 13).- Lawrence H. Einhorn, M.D. et al.: The role of maintenance therapy in disseminated testicular cancer. N Engl J Med. 1981;305:727-31.

- 14).- George J. Bosl, M.D. et al.: Identification and Management of Poor Risk patients with Germ Cell Tumors: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience. Semin Oncol 1988;15, 4:339-44.
- 15).- Robert F. Ozols, M.D. et al. Management of High Risk Patients with Advanced Testis Cancer: National Cancer Institute Approach. Semin Oncol 1988; 15, 4:335-338.
- 16).- Paul C. Peters, M.D.: Selective Surgery for Testicular Cancer(Surveillance). Semin Oncol 1988;15, 4:321-323.
- 17).- Bruce J. Roth, M.D. et al.: Long-term Complications of Cisplatin-Based Chemotherapy for Testis Cancer. Semin Oncol 1988;15, 4:345-350.