

11246

11

203



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DEL CANCER DE  
TESTICULO NO SEMINOMATOSO EN ESTADIOS  
II, III Y IV CON QUIMIOTERAPIA SISTEMICA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN UROLOGIA**

**P R E S E N T A :**

**DR. LUIS EDUARDO VARGAS RAMIREZ**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



MEXICO, D. F.

MARZO DE 1993



## **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.

## INDICE

1.	INTRODUCCION.....	8
2.	ANATOMIA DE LOS TESTICULOS.....	8
3.	TUMORES TESTICULARES.....	14
	3.1 EPIDEMIOLOGIA.....	14
	3.2 ETIOLOGIA.....	15
	3.3 PATOGENESIS E HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD.....	16
	3.4 MANIFESTACIONES CLINICAS.....	18
	3.4.1 SIGNOS Y SINTOMAS.....	18
	3.4.2 EXAMEN FISICO.....	19
	3.5 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	19
	3.6 ESTUDIOS RADIOLOGICOS.....	20
	3.7 MARCADORES TUMORALES.....	21
	3.8 CLASIFICACION.....	25
	3.8.1 CLASIFICACION HISTOLOGICA.....	25
	3.8.2 ESTADIFICACION CLINICA.....	29
	3.9 TRATAMIENTO DE LOS TUMORES TESTICULARES NO SEMINOMATOSOS.....	32
4.	MATERIAL Y METODOS.....	35
5.	RESULTADOS.....	37
6.	CONCLUSIONES.....	42
7.	BIBLIOGRAFIA.....	43

## 1. INTRODUCCION

Durante los últimos años los avances en la quimioterapia, con la aparición de nuevos medicamentos, ha revolucionado el tratamiento del cáncer testicular aumentando notoriamente la sobrevivencia de los pacientes.

Desde 1985 posterior al terremoto de Ciudad de México el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional vio disminuidas sus tecnologías y su comodidad para la atención de los pacientes y para el control de sus resultados.

Basados en lo anterior decidimos recolectar los pacientes con carcinoma de testículo atendidos en este hospital desde el primero de enero de 1986 hasta el 31 de diciembre de 1991, para observar las respuestas al tratamiento y a las guías de manejo de estos tumores en este hospital, y así compararlas con la literatura mundial y en caso necesario cambiar las guías de manejo.

Para el estudio dividimos a los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes con tumores seminomatosos, y los pacientes con tumores no seminomatosos, así mismo el segundo grupo se dividió en dos partes, los pacientes con estadio I y los pacientes con estadio mayor de I.

El trabajo que exponemos en esta tesis se refiere al último grupo o sea los pacientes con tumores no seminomatosos estadio mayor de I que se trataron inicialmente con quimioterapia, quienes necesitaron linfadenectomía

retroperitoneal y quienes no; de acuerdo a esto presentamos nuestros resultados.

Inicialmente haremos una breve descripción de la anatomía del testículo, y describiremos los aspectos más importantes de los tumores testiculares no seminomatosos así como su tratamiento propuesto a nivel mundial.

Quiero agradecer a todas las personas que colaboraron en la realización de este trabajo, pero especialmente al Dr Aaron Torres Garcia, Jefe del servicio y al Dr Alejandro Robert Uribe, tanto por su colaboración en la realización de este proyecto como en sus enseñanzas en todos los aspectos de la vida urológica, así mismo al personal del archivo clínico, y computación del hospital de Oncología, a las secretarías y enfermeras del servicio y a mis compañeros por su apoyo y comprensión.

## 2. ANATOMIA DE LOS TESTICULOS

Los testiculos son los órganos reproductivos del hombre, están situados debajo del pene, entre los dos muslos, en la parte anterior de la región perineal. Están encerrados en un sistema de cubiertas, las bolsas escrotales; el izquierdo baja de ordinario un poco más que el derecho.

Su estructura glandular es de 4 a 5 cms de longitud por 2 a 3 cms de espesor. El peso del testículo varía de acuerdo al tamaño del mismo entre 14 y 18 grs, sin contar el epididimo el cual pesa aproximadamente 4 grs; yacen en el escroto suspendidos por los cordones espermáticos, tienen la forma de un ovoide aplanado en sentido transversal, su eje mayor está dirigido oblicuamente de arriba a abajo y de adelante a atrás, constan de dos caras laterales, una externa convexa y una interna casi plana, dos bordes uno antero-inferior convexo y otro posterosuperior recto, dos extremos o polos, uno anterior redondeado que mira arriba y adelante, y uno posterior que está en relación con la parte más inferior de la glándula. En el polo anterior se encuentra una pequeña prominencia, la Hidátide de Morgagni, en el polo inferior se encuentra una lamina mitad fibrosa y mitad muscular la cual se inserta en el escroto y se conoce con el nombre de ligamento escrotal del testículo.

Los testiculos están cubiertos por la túnica vaginalis, prolongación del peritoneo visceral, lo recubre en todas sus

caras excepto donde se une al epididimo y al cordón espermático, tienen una capsula, la tunica albuginea la cual envuelve al testículo completamente, formandole una especie de cascara continua de aproximadamente un milimetro de espesor, a nivel del borde posterosuperior del testículo y en la parte media de éste se encuentra un engrosamiento denominado cuerpo de Highmore, éste cuerpo contiene en su interior numerosos vasos y una red de conductillos espermáticos denominada Rete testis. Del vertice del cuerpo de Highmore y de sus caras laterales parten un sistema de laminillas o tabiques que dividen al testículo en cerca de 400 lobulillos en los cuales se encuentra el tejido testicular propiamente dicho, estos lobulillos contiene 2 o más conductos espermáticos de aproximadamente 60 cms de longitud, los cuales desembocan en los conductos rectos, estos al unirse forman la red de Haller conocida también con el nombre Rete Vasculosum Testis, situada en la región mediastinal del testículo, posteriormente se forman los ductos eferentes que desembocan en la cabeza del epididimo.

#### CIRCULACION ARTERIAL

Esta dada por tres arterias, una arteria principal, la arteria espermática, destinada principalmente al testículo, y dos arterias accesorias, la deferencial, que se distribuye por la porción inicial del conducto deferente, por la parte posterior del epididimo y por el polo inferior del testículo,

y la funicular. Estas 3 arterias se anastomosan entre si y pueden suplirse mutuamente.

**ARTEFIA ESPERMATICA** Deriva de la aorta abdominal y se dirige por el retroperitoneo hasta el canal inguinal, el cual recorre en toda su extension, desciende el cordón y alcanza el lado interno del epididimo, se dirige hacia abajo y atrás, cruzando el cuerpo del epididimo, luego recorre el testiculo de adelante a atrás, y al llegar al polo posterior se divide en dos ramas terminales, una interna y otra externa, las cuales irrigan la cara interna y externa del testiculo respectivamente, la rama interna se dirige a la cabeza del epididimo donde termina formando un grupo de 3 a 4 ramas que se anastomosan con las ramas descendentes de la epididimaria anterior, en su trayecto deja numerosas colaterales, unas internas y otras externas, las primeras rodean el borde anterior del organo, adosadas a la cara externa del mismo, las segundas, más importantes, suben hacia el hilo y de ellas nacen unos pequeños ramos que penetran en los tabiques interlobuliliares dando arterias terminales que irrigan los lobulillos.

Esta arteria espermatica da varias ramas colaterales, las principales son la epididimaria anterior y la epididimaria posterior, salen por encima del epididimo, la anterior no es constante y se distribuye en la cabeza del epididimo anastomosandose con ramas ascendentes terminales, la posterior se dirige hacia abajo y atrás por el lado interno

del epididimo y se anastomosa con la rama terminal de la arteria deferencial formandose un arco largo llamado arco supraepididimario, en su trayecto proporciona ramas que irrigan el epididimo, antes de penetrar la albuginea, la arteria espermática da numerosas ramas testiculares que penetran la albuginea y el parenquima donde se capilarizan e irrigan el tejido testicular.

**ARTERIA DEFERENCIAL** es rama de la vesical inferior, acompaña al deferente hasta su origen, y corre a lo largo del epididimo donde finalmente se anastomosa con la epididimaria posterior, en ocasiones da ramas testiculares en el polo inferior del testiculo, las que van a irrigar los lobulillos más cercanos.

**ARTERIA FUNICULAR** o espermática externa, nace de la epigástrica, se dirige hacia el cordón suministrando algunas colaterales delgadas, y acompaña el cordón hasta su terminación en la cola del epididimo, donde desemboca perpendicularmente en el asa anastomótica de la deferencial y la epididimaria posterior.

#### **CIRCULACION VENOSA**

Nace en el cuerpo del testiculo y del epididimo y se puede dividir en dos grupos, central y periférico. las centrales convergen hacia la región mediastinal formando vasos venosos

de aproximadamente 1 milímetro de diámetro, las periféricas se dirigen al eje mayor del testículo y alcanzan la región mediastinal, en este sitio se unen las centrales y periféricas, formando aproximadamente 5 o 6 troncos que cruzan el epididimo y pasan al cordón formando el plexo pampiniforme, éste da origen a dos venas, una posterior pequeña e inconstante que drena en la vena epigástrica y otra anterior o vena espermática que drena a la derecha en la vena cava y a la izquierda en la vena renal izquierda.

#### CIRCULACION LINFATICA

Se han hecho varias descripciones acerca del drenaje de los linfáticos, la más actual es la de Donohue en 1982, el cual después de analizar 275 linfadenectomias retroperitoneales, en pacientes con cáncer de testículo no seminomatoso, lo describe de la siguiente manera:

Para el testículo derecho los linfáticos drenan inicialmente al grupo intercavaoartico luego pasan al grupo precaval y de allí al grupo paracaval y preaortico todos estos grupos son por debajo de los vasos del hilo renal, posteriormente al grupo intercavaoartico por encima de los vasos renales. En algunas ocasiones se encuentra con un drenaje cruzado al grupo paraaortico infra y suprahiliar. En raras ocasiones se encuentra drenaje al grupo iliaco (5%).

Los linfáticos del testículo izquierdo drenan inicialmente al grupo paraaortico, de allí al grupo intercavaoartico, ambos

infrahiliares, estos posteriormente van a drenar al grupo paraaortico suprahiliar, en algunos casos estas suprahiliares dan ramas que drenan en forma cruzada al grupo pre y paracaval.

Ambos testiculos tienen ramas que drenan en ganglios linfáticos adyacentes a la vena gonadal, sin embargo estos se encuentran con menor frecuencia que los descritos anteriormente.

También es conveniente aclarar que el drenaje linfático cruzado es mucho más frecuente de derecha a izquierda, dado que el de izquierda a derecha se presenta en contadas excepciones.

La progresión de los linfáticos al tórax es por el hiato aórtico al ducto torácico y nodulos supraclaviculares, hay canales retrógrados que van de los ganglios retroperitoneales a los ganglios iliacos comunes externos e inguinales

### 3. TUMORES TESTICULARES

#### 3.1 EPIDEMIOLOGIA

El Cáncer testicular, aunque relativamente raro, representa la neoplasia más común en hombres entre los 15 y 35 años. Gracias a nuevas técnicas diagnósticas, a la detección temprana del cáncer y al avance en los medicamentos quimioterapéuticos, en las dos últimas décadas se ha logrado disminuir su mortalidad del 50% a menos del 10%. Se presenta más frecuentemente en hombres blancos (1 en 500), que en hombres negros (0.9 en 100.000). Estas estadísticas no han cambiado en los últimos 40 años.

En Israel se encuentra una incidencia de 8:1 entre la población Judía y la no Judía.

Graham y Gibson (1972), muestran una mayor incidencia en las clases sociales altas y en particular entre profesionales.

La edad de presentación como ya habíamos mencionado, es al final de la adolescencia y principios de la vida adulta (15 a 35 años), sin embargo también se encuentran picos de incidencia en los niños entre 0 a 10 años y en adultos mayores de 60 años.

El carcinoma embrionario y el teratocarcinoma se presentan con mayor frecuencia entre los 25 y 35 años, el coriocarcinoma entre 20 y 30 años, mientras que los tumores del saco de Yolk son los más frecuentes en niños, pero se

puede encontrar combinado con otros tumores germinales en los adultos.

Se cree que hayan factores genéticos involucrados en el cáncer de testículo debido a una incidencia relativamente mayor entre gemelos, hermanos o miembros de una misma familia, y al hecho de que 2 a 3% de los pacientes presentan tumores bilaterales.

Las neoplasias testiculares son ligeramente más frecuentes en el testículo derecho que en el izquierdo, lo cual es similar a la incidencia de criptorquidea.

### 3.2 ETIOLOGIA

Su etiología permanece desconocida, sin embargo se han asociado diferentes factores los cuales los podemos dividir en dos grupos: congénitos y adquiridos.

Entre los congénitos vale la pena resaltar la correlación familiar en el 16% de los casos, y una incidencia de bilateralidad en el 2 a 3% de los casos, es ligeramente más frecuente en el testículo derecho, la criptorquidea se asocia en aproximadamente 7 a 10% de los casos de tumor testicular y se han mencionado cinco causas que predisponen al paciente criptorquídico para desarrollar un tumor testicular las cuales son: morfología anormal de las células germinales, elevación de la temperatura, disminución del flujo sanguíneo, disfunción endocrina, y disgenesia gonadal.

Entre las causas adquiridas se menciona el trauma, sin embargo varios autores concluyen que el trauma solamente con lleva una exploración testicular temprana la cual facilita un diagnostico temprano del tumor; estudios epidemiologicos han mostrado una incidencia mayor de tumores testiculares cuando la madre durante el embarazo ha recibido tratamiento hormonal con dietilethilbestrol; también se ha mencionado como factor adquirido la presencia de atrofia testicular y se cree que esta atrofia este relacionada con un disbalance hormonal el cual pudiera ser la causa de una transformación maligna.

### 3.3 PATOGENESIS E HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Los tumores testiculares germinales, su crecimiento local y su diseminación han sido motivo de múltiples estudios lo cual ha llevado al conocimiento de su comportamiento.

El tumor se inicia por una transformación maligna intratubular (Carcinoma in situ CIS), avanza hasta tomar la membrana basal y puede llegar a reemplazar todo el parenquima testicular, en este punto el tumor es parcialmente detenido por la túnica albugínea haciendo que la invasión a la rete testis y al epididimo en algunos casos se produzca después de las metastasis linfaticas o hematogenas. La regresión espontánea es rara y cuando el tumor continua su crecimiento, toma la albugínea en el mediastino testicular y posteriormente toma el epididimo o el cordón (10 a 15% de los

casos), cuando esto sucede pueden encontrarse metastasis linfáticas en ganglios inguinales, mientras que si el tumor esta limitado al testículo, solo produce metastasis a ganglios regionales.

Las metastasis linfáticas siguen el drenaje linfático ya descrito en el capitulo de anatomia, son comunes en todas las formas de tumores germinales, sin embargo el coriocarcinoma generalmente se disemina primero por via hematogena.

Aqui vale la pena resaltar que los linfáticos del epididimo drenan a los ganglios iliacos externos y el escroto drena a los ganglios inguinales superficiales, de esto se desprende que cuando encontramos metastasis en estas zonas, debemos pensar en invasion al escroto o al cordón, cirugia inguinal o escrotal previa, o diseminación linfática retrograda por grandes masas retroperitoneales.

Las metastasis hematogenas más comunes son a pulmón, hígado, cerebro, huesos y riñón; pueden producirse por invasion hematogena directa o por metastasis linfáticas establecidas previamente, que drenan al ducto torácico, la vena subclavia, o tienen comunicaciones linfovenosas.

El indice de crecimiento de los tumores de celulas germinales no seminomatosos tiende a ser elevado, se ha calculado el tiempo de duplicacion en 10 a 30 dias; las alteraciones en la produccion de marcadores tumorales es directamente proporcional a la velocidad de actividad metabolica y al crecimiento del tumor.

### 3.4 MANIFESTACIONES CLINICAS

#### 3.4.1 SIGNOS Y SINTOMAS

La descripción clásica de los síntomas que presentan los pacientes con cáncer de testículo es la de un nódulo, masa o induración del testículo, aproximadamente 30 a 40% de los pacientes presentan un dolor o sensación de peso en el abdomen inferior, área anal o escroto, 10% de los pacientes presentan inicialmente un dolor agudo en esta área, ocasionalmente una persona con un testículo atrofico nota un aumento de tamaño del mismo, y en raras ocasiones la infertilidad es el primer signo del tumor; cerca del 10% de los pacientes consultan por manifestaciones secundarias a metástasis, como masa en el cuello; síntomas respiratorios incluyendo tos o disnea; molestias gastrointestinales como anorexia, náusea, vómito o hemorragia; dolor lumbar; dolor óseo; manifestaciones de sistema nervioso central o periférico; y aumento de tamaño de una extremidad inferior debido a bloqueo de drenaje linfático.

La ginecomastia se observa en el 5% de los pacientes y ocurre en pacientes con secreción excesiva de estrógenos, o por deficiencia en la producción de andrógenos, la secreción excesiva de estrógenos se presenta en tumores que producen gonadotropinas, más comúnmente en coriocarcinoma y menos frecuentemente en carcinoma embrionario teratocarcinomas y seminomas, es un signo de mal pronóstico cuando se encuentra en el examen físico inicial.

### 3.4.2 EXAMEN FISICO

Se basa en la exploracion testicular, la cual debe ser bimanual, iniciandose por el testiculo sano, poniendo especial atencion en el tamaño, contorno y consistencia del testiculo y luego comparandolo con el testiculo afectado, cualquier área dura entre la túnica albugínea y el testiculo se debe considerar sospechosa hasta no demostrar lo contrario. El tumor testicular se puede acompañar de hidrocele, por lo tanto la presencia de hidrocele no descarta un tumor. Tambien se deben explorar con especial énfasis el epididimo y el cordón en búsqueda de invasión directa. Otros sitios en los cuales la exploración física es muy importante es en la palpación abdominal, búsqueda de ganglios supraclaviculares, y exploracion del tórax en búsqueda de ginecomastia o signos de compromiso respiratorio.

### 3.5 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Incluye todas las masas testiculares, torsión testicular, epididimitis, orquiepididimitis, hidrocele, hernias, hematomas, espermatocele y comas sifilíticos.

En caso de alguna duda se debe realizar inmediatamente un ultrasonido testicular en búsqueda de zonas hipoecóicas entre la albugínea y el parenquima testicular.

Una vez hecho el diagnostico, todos los pacientes deben ser tratados con orquiectomia radical, con esto y con los estudios auxiliares se hará la clasificación histopatológica

y la estadificación clínica, lo cual nos permitirá planear nuestro tratamiento.

### 3.6 ESTUDIOS RADIOLOGICOS

La piedra angular para el diagnóstico de los tumores testiculares es la exploración física, sin embargo los recientes avances tecnológicos del ultrasonido, hacen que este estudio sea cada vez más útil en el diagnóstico diferencial y en la búsqueda de tumores germinales primarios cuando sospechamos un tumor extragonadal.

El primer estudio que debemos solicitar a un paciente con tumor testicular es la radiografía del tórax en posición posteroanterior y lateral, lo cual nos sirve para evaluar la posibilidad de metastasis pulmonares, en caso de existir alguna duda sobre la presencia o no de metastasis, encontramos una divergencia de opiniones entre las diferentes escuelas en el siguiente estudio a solicitar, algunas prefieren la tomografía lineal y otras la tomografía computada, se sabe que la tomografía computada puede mostrar lesiones desde 2 mm de diámetro, sin embargo algunas de estas lesiones son benignas y no se relacionan con el tumor primario.

Para la evaluación del retroperitoneo se han usado múltiples estudios, inicialmente se usaban la urografía excretora y la linfografía pedía en búsqueda de ganglios retroperitoneales

metastásicos, sin embargo actualmente la tomografía computada de abdomen ha reemplazado estos estudios y se ha convertido en el estudio de elección para evaluar el retroperitoneo; la linfografía pedía tiene 25% de falsas negativas y 10% de falsas positivas; la tomografía computada puede identificar nodulos menores de 2 cms en regiones ganglionares retroperitoneales, sin embargo no logra distinguir imágenes entre fibrosis, teratomas o lesiones malignas, ni por densidades ni por tamaños.

### 3.7 MARCADORES TUMORALES

Los tumores testiculares son un grupo selecto de neoplasias que producen unas sustancias proteicas llamadas marcadores, pueden ser cuantificados por metodos de radioinmunoanálisis tanto en suero como en los tejidos, estos marcadores bioquímicos en teoría pueden detectar tumores desde 100.000 células. Las proteínas que se usan como marcadores tumorales en las neoplasias germinales del testículo las podemos dividir en dos grupos, el primero es el de sustancias oncofetales: la Alfafetoproteína (AFP) y la fracción beta de la gonadotropina corionica (BHCG), y el segundo es el de enzimas celulares como la Deshidrogenasa láctica y la fosfatasa alcalina placentaria; son clásicamente útiles en el diagnóstico, respuesta al tratamiento y seguimiento de los tumores testiculares germinales.

A continuación describiremos los oncofetales que son los más conocidos y más usados.

#### ALFAFETOPROTEINA

Es una glucoproteína de una sola cadena con un peso aproximado de 70.000 daltons, fue demostrada por primera vez en 1954 por Bergstrand y Czar en el suero fetal humano, es producida por el saco de yolk, el hígado y el tracto gastrointestinal, estudios posteriores demostraron niveles elevados de AFP en hepatomas y tumores testiculares, su vida media varía de 5 a 7 días. Se produce en el saco de Yolk o seno endodérmico, en la línea epitelial de quistes y tubulos, en el sitio de síntesis del ATP: o en el hígado fetal.

Su concentración más alta se produce en las semanas 12 a 14 de gestación, y posteriormente declina progresivamente. al año de vida sus niveles son de 40ng/ml. Cuando se encuentra elevada en las primeras 6 semanas de vida se asocia a tumores testiculares, de hígado, páncreas, estómago o pulmón, enfermedades hepáticas, ataxia telangiectásica y tirosinemia.

#### GONADOTROFINA CORIÓNIC

Es una glucoproteína con peso molecular de 38.000 daltons, está compuesta por dos canales polipeptídicos, alfa y beta, es normalmente producida por el tejido trofoblástico, la fracción alfa tiene una estructura muy similar a la de las hormonas pituitarias (Hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante y hormona tiroestimulante). Estas ocasionan

reacciones cruzadas en los estudios de radioinmunoanálisis, por tal motivo se prefiere la fracción beta para su estudio y seguimiento, esta fracción beta también tiene reacciones cruzadas con la hormona luteinizante, por lo cual hay que tener especial atención en pacientes con niveles elevados de hormona luteinizante (por ejemplo castrados).

Normalmente es producida en la placenta durante el embarazo, Zondek en 1930 fue el primero en detectarla en pacientes con tumores testiculares, también se encuentra elevada en otros tumores de otro origen como hígado, páncreas, estómago, pulmón, mama, riñón y vejiga, así como en fumadores de marihuana.

En los tumores testiculares es producida por las células del sinciotrofoblasto, su vida media es de 24 a 36 horas para las dos cadenas, sin embargo al separar las cadenas la vida media de la cadena alfa es de 20 minutos y de la cadena beta de 45 minutos.

Se eleva en todos los pacientes con coriocarcinoma, en el 40 a 50% de los pacientes con carcinoma embrionario y en el 5 a 10% de los seminomas.

Estos marcadores oncofetales se encuentran elevados en los pacientes con tumores testiculares no seminomatosos, la AFP en 50 a 70% de los pacientes, y la hCGb en 40 a 60% de los pacientes; el 90% de los pacientes tienen uno o dos marcadores elevados, sin embargo 10 a 15% de los pacientes

pueden tener marcadores normales incluso en estados avanzados de la enfermedad.

Si despues de la orquiectomia radical encontramos marcadores tumorales elevados, debemos pensar en enfermedad residual, sin embargo si los marcadores son normales no podemos descartar la enfermedad residual, ya que el 30% de los pacientes con marcadores normales postorquiectomia desarrollan enfermedad metastásica durante sus controles; igualmente, en la Linfadenectomia retroperitoneal (LRP), los marcadores tumorales elevados nos hablan de tumor residual, pero los marcadores normales no nos descartan la posibilidad de recidivas.

Los marcadores tumorales también los podemos utilizar como seguimiento y pronostico en el tratamiento, cuantificando sus valores de acuerdo a la vida media, si durante el tratamiento los niveles disminuyen proporcionalmente a la respuesta en tamaño del tumor y a la vida media del antigeno, su pronostico es bueno, sin embargo, si persisten elevados conlleva un mal pronostico y es un indice para cambiar nuestro esquema de tratamiento. Se ha demostrado por experiencia clinica que cuando los marcadores no descienden, incluso con terapia agresiva, los intentos de excision quirúrgica del tumor generalmente fallan; algunos estudios han demostrado que 20 a 30% de los pacientes que tienen marcadores tumorales negativos postquimioterapia, tienen enfermedad maligna confirmada histologicamente en la LRP.

## 3.8 CLASIFICACION

### 3.8.1 CLASIFICACION HISTOLOGICA

Antes de describir esta clasificacion, es necesario recordar que en el testiculo encontramos diferentes tipos de celulas, a saber: Germinales, Celulas de sosten o de Sertoli, y las celulas intersticiales o de Leydig. Las células germinales son responsable del 90 a 95% de los tumores testiculares, las no germinales del 5 al 10%, y los demas tumores provienen del estroma gonadal, las estructuras mesenquimatosas, anexas, conductos, y metastasicos los cuales son raros.

Se han descrito multiples clasificaciones, y todavia existe alguna divergencia en este tema de acuerdo a las diferentes escuelas, sin embargo la clasificación más reciente y más aceptada es la descrita por Mostofy y Sabin en 1977:

#### I. Neoplasias primarias

##### A. Neoplasias Germinales (Que presentan uno o mas de los siguientes elementos:)

1. Seminoma
  - a) Clasico
  - b) Anaplasico
  - c) Espermatocitico
2. Carcinoma Embrionario
3. Teratoma (Con transformacion maligna o sin ella)
  - a) Maduro
  - b) Inmaduro
4. Lioriocarcinoma
5. Tumor del saco vitelino (Tumor del saco endodermico; adenocarcinoma embrionario del testiculo prepuberal)

- B. Neoplasias no Germinales
  - 1. Neoplasias especializadas del estroma gonadal
    - a) tumor de células de Leydig
    - b) Otros tumores del estroma gonadal
  - 2. Gonadoblastoma
  - 3. Neoplasias Misceláneas
    - a) adenocarcinoma de la rete testis
    - b) Neoplasias mesenquimatosas
    - c) Carcinóide
    - d) Tumor de restos adrenales

## II. Neoplasias Secundarias

### A. Neoplasias Reticuloendoteliales

### B. Metástasis

## III Neoplasias Paratesticulares

### A. Adenomas

### B. Cistoadenoma del epidídimo

### C. Neoplasias Mesenquimatosas

### D. Mesotelioma

### E. Metástasis

En el presente estudio nos dedicaremos a los tumores de células germinales y por eso no ampliaremos los otros tumores. Es necesario aclarar al lector que la clasificación que se usa en nuestro hospital es la descrita por Dixon y Moore en 1952, modificación de Anderson, la cual se refiere a los tumores de células germinales dividiéndolos en 5 grupos así:

- I. Seminoma Puro: Clásico, anaplásico y espermatocítico.
- II. Carcinoma embrionario, puro o con seminoma. (tumor de senos endodérmicos, variante juvenil o saco de Yolk).

- III. Teratoma puro o con seminoma: Maduro o Inmaduro.
- IV. Teratoma con carcinoma embrionario o coriocarcinoma o ambos, con o sin seminoma.
- V. Coriocarcinoma puro o con carcinoma embrionario o seminoma o ambos.

El carcinoma embrionario generalmente es un tumor redondeado, irregular, que invade la túnica vaginalis y con alguna frecuencia el cordón, al corte se observa grisoso, blanquecino, abigarrado, con áreas de necrosis y una capsula poco definida; la característica histológica típica es que las células epitelioides malignas nacen de las glándulas o los tubulos, estas células tienen bordes mal definidos, con citoplasma pálido y vacuolado, el núcleo es redondo con cromatina gruesa y uno o mas núcleos grandes. El pleomorfismo, las figuras mitóticas y las células gigantes son comunes en este tipo de tumor.

Los tumores del saco de Yoik o de senos endodérmicos son los tumores testiculares mas frecuentes en niños, en los adultos se presentan acompañados de otros componentes celulares, es el tumor responsable de la producción de alfa feto proteina, en su forma pura es una lesión homogénea amarillenta con apariencia mucinosa, microscópicamente el tumor esta compuesto por células epitelioides que forman estructuras glandulares o ductales, que se organizan en columnas, proyecciones papilares o islotes de tejido solido con estroma mesenquimal primitivo. Las células epiteliales tumorales

pueden ser columnares, cuboidales o lisas, de bordes mal definidos, citoplasma vacuolado que contiene glicogeno y grasa, el nucleo es grande, irregular, con uno o mas nucleolos prominentes, y cantidad variable de cromatina; tambien se encuentran comúnmente cuerpos embrionicos los cuales recuerdan embriones de 1 o 2 semanas de gestación, son estructuras ovoides de 1 mm de diámetro que consisten en una cavidad rodeada de mesenquima el cual contiene celulas de sincisio y citotrofoblasto.

El teratoma contiene gran cantidad de celulas germinales en diferentes estados de maduración y diferenciación, los elementos maduros parecen estructuras normales del ectodermo, endodermo y mesodermo; el inmaduro esta constituido por tejido primitivo indiferenciado de las 3 laminas germinales; macroscópicamente el tumor es grande, lobulado, sin consistencia homogénea, al corte se encuentran grandes quistes de diferentes tamaños que contienen material hialinizado, gelatinoso o mucinoso, interpuesto entre islotes de tejido solido el cual contiene cartilago y hueso. Histologicamente los quistes pueden tener epitelio de transición, columnar, cuboidal, o escamoso, y el tejido solido generalmente es una mezcla de cartilago, hueso, intestino, tejido pancreatico o hepatico, músculo liso o esquelético, y elementos de tejido conectivo o neural; en raras ocasiones se encuentran elementos celulares malignos.

El coriocarcinoma puro es un tumor que metastatiza rapidamente, en el testiculo solo encontramos un pequeno nodule, con hemorragia local, al corte es blancogrisaseo; histologicamente tiene celulas de sincisiotrotoblasto y citotrofloblasto, las de sincisiotrotoblasto son celulas multinucleadas que contienen abundante citoplasma eosinofilico, vacuolado, y nucleos grandes, irregulares e hiperromaticos, menos comunmente el elemento sincisial es fusiforme con un nucleo largo y oscuro.

Las tasas de incidencia de estos tumores germinales son:

1. Si es de tipo histológico puro, seminoma 40%, carcinoma embrionario 20 al 25%, teratocarcinoma 25 al 30%, teratoma 5 al 10%, y coriocarcinoma 1%.
2. Cuando dos o mas patrones celulares se combinan seminoma 30%, carcinoma embrionario 30%, teratoma 10%, teratocarcinoma 25% y coriocarcinoma 1%.

### 3.8.2 ESTADIFICACION CLINICA

Intenta definir la extension de la enfermedad en el momento del diagnostico, durante el curso del tratamiento y en el seguimiento posterior.

La estadificacion clinica se hace en base a la exploracion fisica y a metodos auxiliares de diagnostico como la telerradiografia de torax, Tomografia axial computarizada de abdomen y pelvis, y la determinacion de marcadores tumorales

como son la fracción beta de la gonadotropina coriónica y la alfafetoproteína.

Se han descrito varias estadificaciones, sin embargo el sosten principal de todas ellas ha sido el sistema propuesto por Bodden y Gib (1951).

Cada una de las estadificaciones posteriores ha conducido a varios subestadios, los cuales intentan definir categorías significativas respecto al tratamiento y el pronóstico de cada paciente en particular.

Actualmente el American Joint Committee trata de estadificar a todos los pacientes en el sistema TNM, a saber:

Tx Estadío desconocido.

To Sin evidencia de tumor primario.

T1 Confinado al testículo.

T2 Mas alla de la albugínea.

T3 invade la rete testis y/o el epididimo.

T4a Invade el cordón.

T4b Invade escroto.

Nx Estado desconocido.

No No hay metastasis ganglionares.

N1 1 ganglio positivo homolateral, menor de 2 cms.

N2a Menos de 6 ganglios retroperitoneales positivos, todos menores de 2 cms.

N2b Mas de 6 ganglios menores de 2 cms positivos o cualquier ganglio mayor de 2 cms.

N3 Masas inguinales fijas o abdominales.

N4 Ganglios yuxtaregionales positivos.

Mx No determinado.

Mo No hay metástasis distantes.

M1 Hay metastasis distantes.

La clasificación para las etapas clinicas que usamos en nuestro servicio es la del Royal Madsen Hospital:

I. Tumor confinado al testiculo o epididimo sin actividad en limites de seccion del cordón.

EMM enfermedad minima por marcadores tumorales elevados.

Tumor confinado al testiculo sin evidencia de actividad en limites de sección del cordón. Todos los exámenes de extension son negativos, solamente los marcadores tumorales elevados.

II. Enfermedad retroperitoneal.

A. Ganglios clinicamente negativos, con actividad microscopica de 1 a 6 ganglios, o con tumor en limites de seccion del cordón.

B. Ganglios metastásicos menores de 5 cms, o mas de 6 ganglios microscopicamente positivos.

C. ganglios metastásicos mayores de 5 cms, grandes masas.

III. Enfermedad ganglionar mediastinal o supraclavicular.

IV. Metastasis Viscerales (Hepaticas, pulmonares o cerebrales).

En el presente trabajo nos dedicaremos al estudio de los tumores no seminomatosos o sea los grupos II, III, IV y V de la clasificación de Dixon y Moore; y clínicamente revisaremos los pacientes con estadio clínico mayor de I.

### 3.9 TRATAMIENTO DE LOS TUMORES TESTICULARES NO SEMINOMATOSOS

El tratamiento inicial de todos los tumores testiculares es la orquiectomía radical, la cual se realiza por vía inguinal, este abordaje permite un control rápido de los vasos sanguíneos y linfáticos, la morbilidad es mínima, y la mortalidad virtualmente nula. Posteriormente de acuerdo a la histopatología del tumor y a la estadificación clínica, planearemos el tratamiento y seguimiento del paciente de acuerdo a los siguientes parámetros:

#### ESTADIO I

Para el tratamiento de los pacientes en este estadio encontramos básicamente tres protocolos de tratamiento:

El primero es basado en la linfadenectomía retroperitoneal estadificadora, pues sabemos que el 25% de los pacientes al momento del diagnóstico presentan enfermedad retroperitoneal que es imposible detectar con los métodos actuales, así mismo el 30% de los pacientes presentan enfermedad retroperitoneal en los dos primeros años de vigilancia, y de estos el 7% fallecen.

En algunos centros de Estados Unidos todavía se usa la radioterapia radical al retroperitoneo como tratamiento en esta etapa, dando 4000 a 5000 cGy en 4 a 5 semanas, sin embargo con este tipo de tratamiento las recidivas siguen siendo elevadas y llega a presentarse hasta en el 24% de los pacientes, la supervivida a 5 años para la radioterapia es del 80 al 75% usando quimioterapia en las recaídas.

Existen algunos protocolos en los cuales posterior a la orquiectomía el paciente entra en vigilancia, se ha observado que los pacientes que presentan carcinoma embrionario, los que tienen invasión a la túnica albugínea, el cordón o permeación vascular o linfática tienen un riesgo alto para recidivas.

Debido al gran número de recidivas en esta etapa, se recomienda después de la LRP continuar con un seguimiento mensual del paciente con radiografía del tórax y marcadores tumorales durante los dos primeros años, y posteriormente anual.

En los pacientes que son sometidos a vigilancia sin LRP se recomienda control mensual durante el primer año con radiografía del tórax y marcadores tumorales, tomografía computada de abdomen cada 2 o 3 meses, en el segundo año los controles se harán cada dos meses con radiografía del tórax, y marcadores tumorales, tomografía computada cada 3 meses, a partir del tercer año los controles deben ser semestrales con los mismos exámenes, y se debe continuar durante 10 años.

#### ESTADIO IIA

Este estadio es determinado generalmente después de una linfadenectomía retroperitoneal, debemos recordar que son menos de 5 ganglios positivos con lesiones microscópicas o menores de 2 cms. Estos pacientes no necesitan tratamiento adicional y deben continuar el mismo protocolo de vigilancia descrito para los pacientes con estadio I a quienes se les practica LRP.

#### ESTADIOS IIB IIC III Y IV

Actualmente el tratamiento recomendado para estos estadios es la quimioterapia como manejo inicial, se han empleado muchos esquemas, actualmente el más recomendado es con Bleomicina, Etoposido y Cisplatino durante 4 ciclos, en caso de respuesta completa el paciente debe entrar en vigilancia; si la respuesta es parcial tenemos dos alternativas: 1) Tumor resecable, el paciente debe ser sometido a LRP y tumorectomía, si el reporte histopatológico fue de tumor residual maligno, se debe continuar el tratamiento con quimioterapia de segunda línea, (Vinblastina, Ifosfamida y Cisplatino), si el reporte fue de teratoma, fibrosis y/o necrosis, debe entrar en vigilancia. 2) Si el tumor no es resecable, debe pasar a quimioterapia de segunda línea con Vinblastina, Ifosfamida y Cisplatino, en casos necesarios estos pacientes pueden necesitar trasplante de médula ósea.

#### 4. MATERIAL Y METODOS

Se revisaron un total de 218 expedientes de pacientes con carcinoma de testículo no seminomatoso, de estos pacientes 132 cumplieron los criterios de inclusion para entrar en el presente estudio, los cuales eran: haber terminado el esquema de quimioterapia inicial, y en caso de haberse perdido del seguimiento, que fueran localizados para conocer su estado actual.

Todos los pacientes recibieron quimioterapia sistémica como tratamiento inicial. básicamente se administraron tres esquemas diferentes de quimioterapia, el primero consistió en Vinblastina y cisplatino, el segundo fue con vinblastina bleomicina y cisplatino, y el tercer grupo de pacientes recibió los dos esquemas descritos anteriormente.

Con base en la respuesta a estos esquemas de quimioterapia dividimos los pacientes en tres grupos diferentes de acuerdo a la respuesta obtenida:

1. Pacientes con respuesta completa, fueron los pacientes que después de la quimioterapia se normalizaron los marcadores tumorales y desapareció la actividad tumoral.
2. Pacientes con respuesta parcial, en este grupo incluimos los pacientes que presentaron disminución del tamaño tumoral, con disminución o normalización de los marcadores tumorales, todos los pacientes de este grupo fueron sometidos a linfadenectomía retroperitoneal con tumorectomía en los casos necesarios.

3. Pacientes sin respuesta, se incluyeron en este grupo todos los pacientes que no presentaron ningun tipo de respuesta al tratamiento, con estabilizacion o progresion de la enfermedad.

Todos los pacientes fueron valorados con marcadores tumorales (AFP y BHCb), y tomografia computada de abdomen antes de iniciar la quimioterapia; despues de cada ciclo de quimioterapia y al termino de la misma, se realizaron marcadores tumorales de control, en caso de no presentar disminucion de la masa tumoral clinicamente, o persistencia de los marcadores tumorales elevados, asi como cualquier signo de progresion de la enfermedad, se realizo tomografia computada de abdomen para valorar el tamaño de la masa tumoral, en caso de progresion de la enfermedad, se cambio el esquema de quimioterapia, si presentaban respuesta a este segundo esquema continuaban en quimioterapia, si no presentaban respuesta se evaluaban para linfadenectomia retroperitoneal y tumorectomia de rescate; los que no eran candidatos se consideraron como pacientes sin respuesta y quedaron fuera de tratamiento oncologico.

El estado actual de los pacientes se clasificó en 4 grupos, vivos sin actividad tumoral (VSA), vivos con actividad tumoral (VCA), muertos sin actividad tumoral (MSA), y muertos con actividad tumoral (MCA).

## 5. RESULTADOS

De los 132 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, 54 (40.9%), presentaron respuestas completas; 60 pacientes (45.5%), presentaron respuestas parciales, y 18 pacientes (13.6%), no presentaron respuesta y fueron declarados fuera de tratamiento oncológico.

### RESPUESTAS COMPLETAS (RC)

En este grupo se incluyeron 54 pacientes. la edad de presentación del tumor vario entre 15 y 52 años con una mediana de edad de  $29.5 \pm 8.5$  años; 32 pacientes (59.25%), presentaban tumor en el testículo derecho, y 22 (40.75%), en el testículo izquierdo.

La histología del tumor según la clasificación de Dixon y Moore se muestra en la tabla 1. La estadificación clínica de estos pacientes según la estadificación clínica del Royal Madsen Hospital se muestra en la tabla 2.

Tabla 1. Clasificación de los pacientes con RC según Dixon y Moore

Grupo Hist.	No ptes (%)
II	17 (31.50)
III	6 (11.1)
IV	29 (52.7)
V	2 (3.7)

Tabla 2. Estadificación de los pacientes con RC según el Royal Madsen Hospital.

Estadio	No Ptes (%)
IIA	9 (16.7)
IIB	11 (20.4)
IIC	17 (31.5)
III	6 (11.1)
IV	11 (20.4)

27 pacientes (54%), recibieron quimioterapia con Vinblastina y cisplatino; 19 pacientes (35.2%) recibieron vinblastina, bleomicina y cisplatino; y 8 pacientes (14.8%), recibieron los dos esquemas.

El numero de ciclos recibidos vario entre 2 y 8 con una mediana de  $5 \pm 1.5$ , el tiempo de vigilancia de los pacientes fue entre 6 y 69 meses con una mediana de  $33 \pm 19$  meses.

El estado actual de los pacientes es: 52 pacientes (96.2%), vivos sin actividad tumoral; 2 pacientes (3.7%), vivos con actividad tumoral; y ningun paciente muerto; esto nos da una sobrevivida del 100%.

Vale la pena resaltar que de los dos pacientes vivos con actividad tumoral uno se encuentra fuera de tratamiento oncológico, es un paciente que se clasifico en el grupo II con un estadio clinico IV, recibio quimioterapia de rescate con ifosfamida, etoposido y cisplatino sin respuesta. El otro se encuentra en quimioterapia de rescate con ifosfamida, etoposido y cisplatino, es un paciente que se clasifico en el grupo III con un estadio IIC, ya recibio quimioterapia de rescate con Cisca y actualmente esta recibiendo ifosfamida, etoposido y cisplatino.

#### RESPUESTAS PARCIALES

En este grupo encontramos 54 pacientes, todos terminaron el esquema de quimioterapia y posteriormente se sometieron a linfadenectomia retroperitoneal con tumorectomia en los casos necesarios.

La edad de presentación del tumor en este grupo vario entre 14 y 54 años con una mediana de  $26 \pm 7.6$  años. 32 pacientes (54.3%), tenían tumor en el testículo derecho, y 26 (44%) en el izquierdo y uno bilateral (1.7%).

La histología del tumor se describe en la tabla 3 y la estadificación clínica en la tabla 4 según los parametros anteriormente mencionados.

Tabla 3. Clasificación de los pacientes con RP según Dixon y Moore

Grupo Hist.	No ptes (%)
II	17 (28.8)
III	8 (13.5)
IV	32 (54.25)
V	2 (3.4)

Tabla 4. Estadificación de los pacientes con RP según el Royal Madsen Hospital.

Estadio	No Ptes (%)
IIA	10 (16.9)
IIB	13 (22.0)
IIC	18 (30.5)
III	7 (11.9)
IV	12 (20.3)

32 pacientes (54.25%), recibieron quimioterapia con vinblastina y cisplatino; 19 pacientes (32.2), recibieron vinblastina, bleomicina y cisplatino; los 9 pacientes restantes (15.25%), recibieron los dos esquemas de quimioterapia.

Todos los 59 pacientes fueron sometidos a linfadenectomía y tumorectomía en los casos necesarios, de estos 59 pacientes 9 tuvieron reporte de malignidad (15.25%), y 50 de benignidad (84.75%), (ver tabla 5).

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

TABLA 5 REPORTE HISTOPATOLOGICO POSTQUIRURGICO

HISTOPATOLOGIA	No Ptes	(%)
<b>MALIGNO</b>		
Teratoma más carcinoma embrionario	5	(8.47)
Carcinoma poco diferenciado	2	(3.38)
Coriocarcinoma	1	(1.69)
Teratocarcinoma	1	(1.69)
<b>BENIGNO</b>		
Fibrosis más necrosis	22	(37.28)
teratoma maduro	19	(32.20)
Hiperplasia linforreticular	9	(15.25)

El tiempo de vigilancia en este grupo vario entre 8 y 134 meses con una mediana de 47 ± 29.37 meses.

El estado actual de los pacientes es: 49 pacientes (83.05), vivos sin actividad tumoral; 8 pacientes (13.55%), vivos con actividad tumoral; y 2 pacientes (3.38%) muertos con actividad tumoral.

Los 10 pacientes que presentaron reporte histopatologico postquirurgico de malignidad recibieron quimioterapia de consolidacion con etoposido y cisplatino, de estos pacientes dos no respondieron al tratamiento y fallecieron, ambos estaban en estadio clinico IV, uno con teratocarcinoma y otro con coriocarcinoma, los otros 8 están vivos con Actividad Tumoral, y se encuentran en quimioterapia de rescate con ifosfamida cisplatino y etoposido o vinblastina; uno de ellos muestra marcadores tumorales elevados sin evidencia de actividad tumoral.

#### PACIENTES SIN RESPUESTA

En este grupo quedaron 18 pacientes que no respondieron ningún esquema de quimioterapia, 10 pacientes (55.55%), se encontraban en estadio clínico IIC, y 8 (44.44%), en estadio clínico IV; 10 pacientes tenían gran masa retroperitoneal, 6 pacientes presentaban metástasis cerebrales, 1 paciente tenía metástasis a hueso, 1 paciente se encontró con infiltración a colon, 8 pacientes tenían simultáneamente metástasis a hígado y pulmón; a pesar de la quimioterapia su enfermedad no tuvo ninguna respuesta, 2 pacientes progresaron presentando metástasis cerebrales, y 6 pacientes presentaron metástasis simultáneas a hígado y pulmón.

Histopatológicamente, 9 pacientes (50%), pertenecían al grupo IV de Dixon y Moore; 7 pacientes (38.89%), al grupo FI y 2 pacientes (11.11%), al grupo III.

La mediana de edad en este grupo fue de 28 años con una rango entre 18 y 40 años, la supervivencia global fue de 20.8 meses.

Todos los pacientes recibieron esquemas alternados de quimioterapia incluyendo CISCA. 2 pacientes recibieron ifosfamida. Ningún paciente fue sometido a trasplante de médula ósea.

## 6. CONCLUSIONES

Debido a la efectividad que ha demostrado la quimioterapia tanto en nuestro hospital como en los reportes mundiales, y así mismo teniendo en cuenta la morbimortalidad y complicaciones de la linfadenectomía retroperitoneal, es necesario revisar su utilidad en los estadios iniciales de la enfermedad así como en los pacientes que tienen respuestas completas a la quimioterapia.

La quimioterapia puede esterilizar las metástasis tumorales grandes, transformandolas en fibrosis y necrosis en el 30 a 35% de los casos, y en teratoma maduro en el 25 a 30% de los casos.

En los casos en que el tumor residual es teratoma es necesario resecarlo por 5 razones: 1) Los estudios preoperatorios no pueden descartar la presencia de malignidad. 2) Los exámenes patológicos pueden no detectar focos malignos pequeños dentro de una masa benigna. 3) La expansión de elementos benignos del teratoma puede comprometer órganos vitales. 4) El teratoma se puede degenerar en formas sarcomatosas. 5) La quimioterapia y la radioterapia son inefectivas en las formas benignas y malignas del teratoma.

Los parámetros de mal pronóstico en el cáncer de testículo no seminomatoso que detectamos en nuestro estudio debido al aumento de la mortalidad son: 1) Estadio IIC. 2) Estadios IV cuando se encuentran metástasis viscerales múltiples en dos o más órganos de la economía.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Richie J, "NEOPLASMS OF THE TESTIS" In CAMPBELL'S UROLOGY, Sixth Edition, Volume 2 Pages 1222 a 1263
2. Batata M, Chu F, Hilaris B, Unal A, Whitmore W, Grabstald H, Golbey R, "TESTICULAR CANCER IN CRYPTORCHIDS" Cancer, 49: 1023, 1982
3. Bedford W, Garnick M, Richie J, "COMPLICATIONS OF RETROPERITONEAL LYMPHADENECTOMY IN THE MANAGEMENT OF NON-SEMINOMATOUS TUMORS OF THE TESTIS" Surg Gyn-Ubst, 154:501-504, 1982
4. Bosl G, Gluckman K, Geller N, et al, "VAB-11 AN EFFECTIVE CHEMOTHERAPY REGIMEN FOR PATIENTS WITH GERM CELL TUMORS" J Clin Oncol. 4:1493, 1986
5. Bredael J, Vugrin D, Whitmore W, "AUTOPSY FINDINGS IN 154 PATIENTS WITH GERM CELL TUMORS OF THE TESTIS" Cancer 50:548-551, 1982.
6. Donohue J, Zachary J, Maynard B, "DISTRIBUTION OF NODAL METASTASES IN NONSEMINOMATOUS TESTIS CANCER" J. Urol., 128:315, 1982
7. Donohue J, Foster R, Rowland R, Bihrie J, Jones J, Geier G, "NERVE SPARING RETROPERITONEAL LYMPHADENECTOMY WITH PRESERVATION OF EJACULATION" J.Urol., 144:287-292, 1990.
8. Dunphy C, Ayala A, Suanson D, Ro J, Logothetis C, "CLINICAL STAGE I NONSEMINOMATOUS AND MIXED GERM CELL TUMORS OF THE TESTIS" Cancer 62:1202-1206, 1988
9. Einhorn L, Donohue J, "CIS-DIAMINEDICHLOROPLATINUM, VINBLASTINE AND BLEOMYCIN COMBINATION CHEMOTHERAPY IN DISSEMINATED TESTICULAR CANCER" Ann Intern Med., 87:272, 1977
10. Einhorn L, Williams S, Mandelbaum I, Donohue J, "SURGICAL RESECTION IN DISSEMINATED TESTICULAR CANCER FOLLOWING CHEMOTHERAPEUTIC CYTOREDUCTION" Cancer, 48:904-908, 1981
11. Einhorn L, Williams S, Ironer M, Birch R, Greco F, "THE ROLE OF MAINTENANCE THERAPY IN DISSEMINATED TESTICULAR CANCER" N.Engl.J.Med., 305:727-731, 1981.
12. Gelderman W, Schraffordt K, Sleiifer D, Oosterhuis J, Harrini J, De Bruin H, Ridhoff J, "ORCHIECTOMY ALONE IN STAGE I NONSEMINOMATOUS TESTICULAR GERM CELL TUMORS" Cancer 49:528-530, 1982
13. Jureth J, Peterson F, "SOCIAL EPIDEMIOLOGY OF CANCER OF THE TESTIS" Cancer, 29:1324, 1972

14. Javadpour N, "THE ROLE OF BIOLOGIC TUMOUR MARKERS IN TESTICULAR CANCER" *Cancer*, 45:1755, 1980a.
15. Javadpour N, McIntire K, Waldmann I, "HUMAN CHORIONIC GONATROPIN (HCG) AND ALPHA-FETOPROTEIN (AFP) IN SERA AND TUMOR CELLS OF PATIENTS WITH TESTICULAR SEMINOMA" *Cancer* 42:2768-2772, 1978
16. Lauer R, Roth B, Loenrer P, et al. "CIS-PLATINUM PLUS IFOSFAMIDE PLUS EITHER VF-16 OR VINBLASTINE AS THIRD LINE THERAPY FOR METASTATIC TESTICULAR CANCER" *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 6:99, 1987
17. Merrin C, Baumastner G, Wajzman Z. "BENIGN TRANSFORMATION OF TESTICULAR CARCINOMA BY CHEMOTHERAPY" *Lancet* 1:43, 1975
18. Ozols R, Williams S. "TESTICULAR CANCER" In *Current Problems in Cancer*.. 267-335, 1989.
19. Raghavan D, Peckham M, Heyderman E, Tobias J, Austin D, "PROGNOSTIC FACTORS IN CLINICAL STAGE I NON-SEMINOMATOUS GERM-CELL TUMOURS OF THE TESTIS" *Br.J.Cancer*, 45:167-173 1982.
20. Raghavan D, Colls B, Levi J, Fitzharris B, Tattersall M, et al, "SURVEILLANCE FOR STAGE I NON-SEMINOMATOUS GERM CELL TUMOURS OF THE TESTIS: THE OPTIMAL PROTOCOL HAS NOT YET BEEN DEFINED" *Br.J.Urol.*, 61:522-526, 1988
21. Schottenfeld D, Warshauer M, Sherlick S, Zauber H, Leder H, Payne R, "THE EPIDEMIOLOGY OF TESTICULAR CANCER IN YOUNG ADULTS" *AmJ. of Epid.*..112(2):232-246 1980
22. Skinner D, "NONSEMINOMATOUS TESTIS TUMORS: A PLAN OF MANAGEMENT BASED ON 26 PATIENTS TO IMPROVE SURVIVAL IN ALL STAGES BY COMBINED THERAPEUTIC MODALITIES." *J.Urol.*, 115:65 1976
23. Skinner D, Scardino P, "RELEVANCE OF BIOCHEMICAL TUMOR MARKERS AND LYMPHADENECTOMY IN MANAGEMENT OF NON-SEMINOMATOUS TESTIS TUMOR: CURRENT PERSPECTIVE" *J.Urol.*, 123:378-382, 1980
24. Solal M, Peckham M, Hendry W, "BILATERAL GERM CELL TUMOURS OF THE TESTIS." *Br.J.Urol.*, 5:158, 1970.
25. Testat L. "ANATOMIA HUMANA" 4a Edicion Salvat editores Barcelona 1-34
26. Wheeler B, Loenrer P, Williams S, and Einhorn L, "IFOSFAMIDE AND REFRACTORY GERM CELL TUMORS." *J.Clin.Oncol.* 4:25, 1986.

27. Williams S, Einhorn L, Muggia F, Donohoue J, Crawford E, et al. "IMMEDIATE ADJUVANT CHEMOTHERPY VERSUS OBSERVATION WITH TREATMENT AT RELAPSE IN PATHOLOGICAL STAGE II TESTICULAR CANCER" N.Engl.J.Med 317:1433-1438, 1987.

28. Williams S, Birch K, Einhorn L, Irwin L, Greco F, Lehrer P. "TREATMENT OF DISSEMINATED GERM CELL TUMORS WITH CISPLATIN, BLEOMYCIN, AND EITHER VINBLASTIN OR ETOPOSIDE" N.Engl.J.Med, 316:1435-1440, 1987.