

11246



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

S.S.A.

IMPORTANCIA DEL TERATOMA EN LOS TUMORES DE
CELULAS GERMINALES NO SEMINOMATO (TCGNS):
ANÁLISIS CLINICO Y MANEJO.

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE UROLOGÍA.

DR. PABLO JOSÉ ARIZA VILLARÓ.



México, D. F.

2004



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.



**DR. FRANCISCO CALDERON FERRO.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE UROLOGÍA.
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ".**



**HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ
DIRECCION
DE INVESTIGACION**

**DRA. ANA FLISSER STEINBRUCH.
DIRECTORA DE INVESTIGACION.
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ".**



**HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
DIRECCION DE ENSEÑANZA**

**DR. FRANCISCO JAVIER RODRÍGUEZ SUAREZ.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ".**



**IMPORTANCIA DEL TERATOMA EN LOS TUMORES DE CELULAS
GERMINALES NO SEMINOMATOSO (TCGNS): ANALISIS CLINICO Y
MANEJO.**

AUTORES:

Ariza Villaró, Pablo José *; Soel Encalada, Joel *; Mata, María Pilar **; Pacheco Gabhler, Carlos *; Calderón Ferro, Francisco *.

SEDE:

* Servicio de Urología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. México DF.

** Dirección de Investigación del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. México DF.

Correspondencia:

Dr. Pablo José Ariza Villaró. Servicio de Urología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. Calzada de Tlalpan 4800. Colonia Toriello Guerra. CP: 14000. Tlalpan. México DF.
Teléfono: 56657681.

RESUMEN:

Introducción: Cáncer de testículo es la neoplasia más común entre 15-35 años. Quimioterapia disminuyó mortalidad. Tumores no seminomatosos con teratoma constituyen del 55-80%, teratoma puro 2 - 5%. Tratamiento en estadio avanzado está establecido, en estadio I existe controversias.

Objetivos: Conocer sobrevida en tumor células germinales no seminomatoso con teratoma puro y mixtos con teratoma. Asociación entre porcentaje de teratoma con recurrencia, progresión o muerte por estadio y tratamiento.

Material y Método: Estudio descriptivo, abierto, observacional, ambispectivo, retrolectivo. Incluimos cáncer de testículo no seminomatoso con teratoma tratados desde 1989-2003. Analizamos múltiples variables. Utilizamos estadística descriptiva y análisis de sobrevida, por Kaplan- Meier, Log rank y multivariado de Cox. Se consideró significativa una $p \leq 0.05$.

Resultados: 47 pacientes. Edad promedio 25 años, 7 pacientes con criptorquidia, 7 con teratoma puro. 26 en estadio I sin recurrencias. 21 en II o más. 11 muertes, uno en IB, 10 en IIA o mayores. Estadios avanzados dicotomizados, tratamiento con quimioterapia terapéutica y de 2º línea, tuvieron mayor mortalidad ($p = < 0.05$).

Conclusiones: Pacientes con estadio I pueden seguirse con vigilancia estrecha, los que no asistan tratarse con LDRP. Estadios avanzados mayor riesgo de muerte.

Palabras claves: cáncer de testículo, teratoma, LDRP, quimioterapia.

ABSTRAC:

Introduction: Testis cancer is the most common cancer among 15-35 years. Chemotherapy decrease mortality. Non seminomatous with teratoma constitute 55-80% and pure teratoma 2-5% of all. Treatment in advance stage is established but exist controversy in I.

Objective: To know the survival in non seminomatous germ cells carcinoma with teratoma. Association between percentage of teratoma in testis cancer with recurrence, progression or death by stage and treatment.

Material and Method: Descriptive study, open, obsevational, ambispective. We include all non seminomatous testis cancer with teratoma treated since 1989-2003. We analyze multiple variable. Used descriptive statistics and survival analysis by Kaplan-Meier, Log-rank and Cox. A $p \leq 0.05$ was significant.

Results: 47 patients. Average age 25 years. 7 with criptorquidia. 7 pure teratoma. 26 in stage I without recurrente. 21 in II or more. 11 death, 1 in IB and 10 in IIA or greater. Advance stages, therapeutics chemotherapy and second line have more mortality ($p = <0.05$).

Conclusions: Stage I can be continued with stric survillance. Advance stages have high risk of death.

Key words: testis cancer, teratoma, LDRP, chemotherapy.

INTRODUCCION:

Los tumores de células germinales son poco frecuentes, representando aproximadamente 1-2% de todos los tumores en el hombre. Es la neoplasia maligna más común en pacientes masculinos entre 15 y 35 años de edad. En los últimos 10 años, debido al advenimiento de técnicas de diagnóstico y estadificación más efectivas, los marcadores tumorales, el manejo acertado de la quimioterapia y las modificaciones de la técnica quirúrgica, hemos visto un descenso dramático de la mortalidad por esta patología del 50% en 1970 a menos del 5% en 1997 (1)(2).

Se han descrito múltiples clasificaciones para el cáncer de testículo, pero la que más se utiliza a nivel mundial es la de la Organización Mundial de la Salud, donde se describen cinco diferentes tipos patológicos que pueden componer estos tumores: seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, tumor de senos endodérmicos y coriocarcinoma (2). Para fines didácticos se utilizó una clasificación diferenciando a los seminomas (TCGS), en sus tres variedades, que en frecuencia corresponden a la mitad de todos los tumores, de los no seminomatosos (TCGNS).

La teoría de diferenciación de las células germinales a tumores de testículo surge durante el desarrollo embrionario, cuando las células totipotenciales pueden variar a la formación de espermatocitos o a células tumorales totipotenciales. Si las células embrionarias sufren diferenciación posterior en las vías intraembrionarias, se desarrollará teratoma, si la diferenciación es posterior en las vías extraembrionarias, se desarrollarán otras estirpes celulares (1) (2).

Este modelo explica que estirpes histológicas producen marcadores tumorales específicos. La alfa-fetoproteína (AFP) es producida por las células del saco vitelino y tiene una vida media de 7

días, mientras que la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (BGCH) es producida por las células del sinciotrofoblasto y tiene una vida media de 24 horas. Otro marcador utilizado no es producido por las diferentes líneas celulares, sino más bien expresa carga tumoral y necrosis tumoral: la isoenzima 1 de la enzima deshidrogenasa láctica (DHL) (3).

De lo anterior se concluye que los tipos coriocarcinoma, carcinoma embrionario y hasta el 15% de los seminomas producen BGCH; mientras que el tumor de senos endodérmicos produce AFP. El teratoma no produce ningún marcador tumoral (2) (3).

Los teratomas pertenecen al grupo de no seminomatosos el cual representa el 5% de éstos. Puede presentarse tanto en niños como en adultos con la misma frecuencia (4). es un tumor complejo que se compone de más de una capa de células germinales en diferentes etapas de maduración. El llamado maduro contiene elementos de las estructuras derivadas del ectodermo, mesodermo y endodermo; mientras que el inmaduro, consiste en tejido primitivo indiferenciado (OMS) (4) (5).

La clasificación británica (The Royal Marsden Hospital) los divide en teratoma maligno indiferenciado, los cuales se extienden hasta la túnica albugínea y el epidídimo, tienen una superficie blanda con abundante necrosis y hemorragia en su interior; teratoma maligno diferenciado o teratoma puro con una superficie mucosa sin áreas de necrosis o hemorragia y teratoma maligno intermedio de composición líquida y sólida con áreas de hemorragia y necrosis (2).

El teratoma de testículo en niños tiene un “potencial benigno” por ser mayoritariamente dermoide o epidermoide quístico (4).

Los tumores no seminomatosos con componentes de teratomas (mixtos) son encontrados del 55 al 80%, mientras que el teratoma puro se encuentra del 2 al 6% de éstos (1) (2).

Se han estudiados variables que pudiesen estar involucradas como factores de riesgo para el desarrollo del tumor de testículo: diferencia racial (más frecuente en blancos y endémico en Dinamarca), ocupación y estrato socioeconómico alto, vasectomías, infertilidad con aumento de incidencia del tumor intratubular, alto pico hormonal en los adolescentes, trauma escrotal, orquitis, etc., sin embargo, el único antecedente realmente demostrado en relación al cáncer de testículo es la criptorquidia, donde se sabe que hay un riesgo once veces mayor de presentar cáncer de testículo en presencia de esta enfermedad, cuando el testículo está en localización inguinal, aumentando hasta 50 veces más cuando se encuentra intraabdominal, de éstos, hasta un 25% pueden desarrollar cáncer en el testículo contralateral (2).

La diseminación metastásica principal es linfática, haciendo el primer relevo ganglionar a nivel del hilio renal, excepto en el coriocarcinoma. Además, la invasión tumoral del epidídimo y al cordón, permite la diseminación a los ganglios ilíacos externos y obturadores, mientras que la invasión a la túnica albugínea y al escroto, resulta en diseminación a los ganglios inguinales (1).

La presentación clínica más frecuente es un crecimiento indoloro del testículo y aumento de consistencia del mismo. Aproximadamente 10% de los pacientes acuden por síntomas relacionados con metástasis como dolor lumbar, disnea, náuseas, vómito y edema en miembros inferiores. Se observa ginecomastia en el 5% de los pacientes (1) (2) (4).

Para realizar el diagnóstico se deben buscar factores de riesgo, principalmente criptorquidia, la presencia de marcadores tumorales elevados y entre los estudios de imagen, básicamente el ultrasonido testicular, donde se diferencia la masa intra o extra testicular, la composición sólida o líquida de la misma y la anatomía del epidídimo (2) (3).

El diagnóstico definitivo está dado por el estudio histopatológico del testículo. Entre los estudios de extensión es obligatorio realizar radiografía de tórax para buscar metástasis pulmonares y tomografía axial de abdomen para conocer el involucro de ganglios retroperitoneales, además de observar los otros órganos sólidos intraabdominales, entre ellos, el hígado (6) (7) (8).

El tratamiento inicial es la orquiectomía radical, extrayendo el testículo y el cordón espermático hasta el límite con el anillo inguinal interno a través de una incisión igualmente inguinal. Entre los objetivos principales están el estudio histopatológico del tumor y el estadio patológico inicial tumoral. Por lo tanto, el estadiaje se basa en la determinación de la extensión anatómica de la enfermedad y se subdivide según la presencia y elevación de los marcadores tumorales (1) (2).

Se utiliza el sistema Tumor – Ganglios Linfáticos – Metástasis (TNM) para el estadiaje de la enfermedad según la Unión Internacional Contra el Cáncer, agregándose en el 2002 la categoría “S” que se refiere a el valor nadir de los marcadores tumorales posterior a la orquiectomía. Estos se obtienen a los 7 días posteriores a la orquiectomía, tiempo en el cual se espera la disminución de los mismos por su vida media. Dependiendo de la categoría “S”, entre otras, podemos agrupar a los pacientes según su pronóstico en bueno, intermedio y malo (S1, S2 y S3) según respuesta del tratamiento con quimioterapia.

En los países desarrollados, el 50% de los pacientes con tumores de testículos no seminomatosos se diagnostican en estadio I, y se sabe que hasta el 30% de todos ellos pueden tener micrometástasis en ganglios linfáticos retroperitoneales, de los cuales, el 8% puede llegar a tener metástasis a distancia que son rescatados con quimioterapia. Debido a esto, es en este estadio donde se observa mayor controversia en el tratamiento posterior a la orquiectomía, ya que más del 90% pueden estar sobretratados. (3) (9).

Entre las opciones de tratamiento en los tumores no seminomatosos en estadio I están: Disección retroperitoneal de ganglios linfáticos (LDRP), quimioterapia profiláctica y solo vigilancia.

En el caso de los teratomas de testículo hay mayor controversia, ya que estos tumores no producen marcadores tumorales para un seguimiento estrecho, menos aún, si están asociados con factores de mal pronóstico como el carcinoma embrionario y la permeación vascular del tumor (3) (9).

El Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de México del año 2000 reportó 917 casos en ese año, que representa 1.9 casos por región/habitante, siendo el 1% de todos los cánceres reportados. En los menores de 1 año fue la 5° causa con 7 casos; entre 1 y 4 años ocupó el 7° lugar con 29 casos; entre 5 y 9 años fue la 10° causa con 12 pacientes; entre 10 y 14 años fue la 9° causa con 13 casos y elevándose drásticamente en el grupo erario comprendido entre los 15 y 44 ubicándose en la primera causa de cáncer con 700 casos reportados, representando 2.9 casos por región habitante por 100,000 (18).

Como se puede observar está en primer término en pacientes en edad reproductiva y de mayor crecimiento económico.

Entonces, ¿la morbilidad y la mortalidad que acarrea la LDRP y la quimioterapia justifican tratar profilácticamente el 90% con TCGNS que pudiesen no requerirla?

En Estados Unidos, el costo en dólares de un paciente a quien LDRP es de \$16,900, con una estancia hospitalaria de 5-6 días y una inactividad laboral de 6-7 semanas. Si el paciente recibió quimioterapia previa, el costo en dólares se eleva a \$28,600, y, como el paciente debe entrar en

seguimiento, el costo se eleva \$21,293 tan solo en el primer año, con un costo total en dólares que oscila entre \$38,193 y \$49893 en un año. Si el paciente entra solo a protocolo de vigilancia, el costo en dólares sería de \$29,556 en el primer año, habiendo una diferencia que varía entre \$8,637 y \$20,337 dependiendo del tratamiento (3).

Viendo las diferencias de costo en Estados Unidos, se debe estudiar la evolución de nuestros pacientes con esta patología para formar en un futuro los lineamientos en el tratamiento y no subtratarlos.

Si bien, todo lo anterior es válido en Estados Unidos, existen factores tales como escolaridad, nivel cultural y socioeconómico y médico que dificulta la vigilancia de los pacientes, pudiendo presentarse metástasis que no se diagnostiquen, resultando en muchas ocasiones, fatal.

El presente artículo se realiza con la finalidad de conocer la sobrevida en pacientes post operados de orquiectomía radical por TCGNS con teratoma puro y de aquellos con carcinoma mixto con algún porcentaje de teratoma y determinar la asociación entre porcentaje de teratoma con recurrencia, progresión o muerte dependiendo de su estadio y tratamiento.

MATERIALES Y METODOS:

Se trata de tipo de estudio descriptivo, abierto, observacional, ambispectivo y retrolectivo. El universo de la muestra se obtuvo de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de testículo tratados en el Servicio de Urología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" desde enero de 1989 hasta marzo del 2003. Se tomó como criterio de inclusión a los pacientes de todas las edades con diagnóstico de TCGNS con componente de teratoma, se excluyeron a todos los que no cumplieron el seguimiento de por lo menos de 12 meses, los que tenían datos incompletos en el expediente clínico y los que no fueron localizados para su valoración mediante llamadas

telefónicas o por telegramas. Se eliminaron a los que a su ingreso tenían enfermedad grave terminal por otra causa diferente al tumor o sus metástasis y a aquellos con estadio clínico IS.

Las variables independientes estudiadas fueron: edad, localización del tumor (derecho, izquierdo o bilateral), presentación clínica (típica o atípica), tiempo de evolución de la sintomatología hasta que acudió a la consulta, porcentaje de cada componente tumoral, estadio clínico patológico, tratamiento posterior a la orquiectomía radical (LDRP, quimioterapia profiláctica o terapéutica o vigilancia estrecha), tumorectomía post quimioterapia con su resultado histopatológico, tiempo de seguimiento y factores de riesgo para cáncer de testículo. Las variables dependientes fueron muerte y recurrencia.

Se definió recurrencia a todos los pacientes que negativizaron los marcadores tumorales, las radiografías de tórax y la tomografía posterior al tratamiento y que durante el seguimiento se hicieron positivos. La progresión fue definida como aumento del estadio tumoral a pesar de haber recibido tratamiento adecuado.

Para el análisis de los resultados se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes, así como análisis de supervivencia por el método de Kaplan- Meier y prueba de Log rank y análisis multivariado de Cox. Se consideró como estadísticamente significativa una $p \leq 0.05$.

RESULTADOS:

Desde enero de 1989 hasta marzo del 2003, se estudiaron 130 pacientes con diagnóstico de cáncer de testículo, de los cuales 46% eran seminoma (n=60) y 54% no seminomatoso (n=70).

De un total de 70 pacientes con cáncer de testículo no seminomatoso, 74% (n=52) presentaron un componente de teratoma, que formaron el universo de la muestra, y, de ellos, se excluyeron 5

pacientes: 3 por ser estadio IS y 2 por rehusar el tratamiento posterior a la cirugía, quedando para el análisis 47 pacientes.

El promedio de **edad** fue de 24.8 años, con desviación estándar (DE) de 7 años. Posteriormente la edad se agrupó en menor o igual a 29 años y mayores de 30 años. El grupo de menor o igual a 29 años, tuvo el 83% del total de la población y grupo de mayores de 30 años, tuvo el 17%.

De acuerdo con la **localización** del cáncer en el testículo, el 57.5% fue en el izquierdo, el 40.5% en el derecho y solo el 2% fue bilateral.

De los pacientes del estudio, solo 23.4% (n=11) tuvieron algún **factor de riesgo** (gráfica 1) que se puede asociar al cáncer de testículo: 63.6% (n=7) con criptorquidia, 27.2% (n=3) eran infértiles y 9% (n=1) tuvo trauma escrotal. El único paciente que tuvo tumor bilateral tenía criptorquidia inguinal derecha.

Dentro de los hallazgos **clínicos**, consideramos construir 2 tipos: los signos y síntomas típicos y los atípicos, siendo la típica más frecuente (85%) mientras que la atípica en 15%.

El **tiempo** que transcurrió desde que el paciente detectó cambios morfológicos y de consistencia en el testículo afectado hasta que acudió a nuestro servicio fue desde 10 días hasta 9.8 años, con un promedio de 10 meses (DE 18 meses).

El promedio en **porcentaje de teratomas** fue de 50%, con DE de 30%. Posteriormente se agrupó el porcentaje de teratoma en 2 grupos, considerando una composición de teratoma en la pieza tumoral mayor del 40% como mayor riesgo para muerte o recurrencia, por lo tanto el grupo con componente teratomatoso mayor o igual al 40% tuvo el 45% (n=21) y el resto (55%) tuvieron en su composición menos del 40% de teratoma.

En la tabla 1 se describen las frecuencias de los teratomas maduros e inmaduros.

Como muestra la tabla 1, aproximadamente el 15% (n=7) de los pacientes presentaron teratoma puro (maduro n=6 e inmaduro n=1). El 85% restante presentaron asociación con otras **estirpes**: 40% carcinoma embrionario (n=19), 10.6% de senos endodérmicos (n=5), 6.3% seminomas (n=3) y asociados con dos o mas estirpes 27.6% (n=13).

En la tabla 2 se muestra la distribución de los pacientes dependiendo del estadio clínico de acuerdo al TNM.

A los pacientes con estadio I A o IB (n=26) se les brindó, posterior a la orquiectomía radical, las siguientes opciones terapéuticas: 15.4% linfadenectomía retroperitoneal (LDRP) (n=4), 15.4% quimioterapia profiláctica (n=4), 69.2% fueron manejados con vigilancia estrecha (n=18).

De los pacientes en estadio I a quienes se les realizó LDRP (n=4), dos presentaron hiperplasia ganglionar 50%, y dos tuvieron teratoma (50%). No hubo recurrencias.

Los que recibieron quimioterapia profiláctica y los manejados solo con vigilancia estrecha tampoco presentaron recurrencias durante su seguimiento.

A los pacientes en estadios IIA (n=21) o mayores fueron a quimioterapia terapéutica, posteriormente tumorectomía y/u otro ciclo de quimioterapia en caso de ser necesario.

Todos los pacientes en estadio II o mayores fueron tratados con quimioterapia terapéutica, y de ellos, al 57% (n=12) se les realizó tumorectomía encontrándose en la pieza de patología (gráfica 2) persistencia de teratoma 41.6% (n=5), necrosis en 41.6% (n=5) y tumor viable en 16.6% (n=2), requiriendo uno de ellos otro ciclo de quimioterapia de segunda línea.

De los 47 pacientes que se estudiaron, 23.4% (11) murieron, 2% (n=1) tenía estadio IB, 2% (n=1) en estadio IIA, 4% (n=2) en estadio IIC, 8.5% (n=4) tenían estadio IIIA y 6.3% (n=3) en estadio

IIC. De estas 11 muertes, 3 se debieron probablemente a la toxicidad de la quimioterapia (n=1 estadio IIC y n=2 estadio IIIA).

Análisis de Sobrevida.

Para el análisis de sobrevida, se compararon las variables de edad, manifestación clínica, el porcentaje de teratoma en pieza de orquiectomía radical, el estadio clínico y patológico, tratamiento inicial para el estadio I (LDRP, quimioterapia profiláctica o vigilancia). El seguimiento mínimo de los pacientes fue 48 meses (4 años).

La edad se agrupó en 2, los mayores de 30 años y los que tenían 29 años o menos. La función de sobrevida muestra las posibilidades de supervivencia comparando estos dos grupos en diferentes tiempos de seguimiento (gráfica 3; tabla 3).

De igual forma, las manifestaciones clínicas se agruparon en 2, los que tenían manifestaciones clínicas típicas para cáncer de testículo (aumento de volumen y de consistencia no doloroso) y aquellos que acudieron a la consulta por las manifestaciones clínicas atípicas para cáncer de testículo que nos hacían sospechar de enfermedad avanzada (dolor lumbar, insuficiencia renal, disnea, edema en piernas).

La sobrevida cuando se observan ambas variables nos demuestran que es menor en aquellos casos donde la manifestación clínica fue atípica, sin embargo, no fue estadísticamente significativa (gráfica 4, tabla 4).

En cuanto al porcentaje de teratoma, también se agrupó en 2, los que tenían más del 40% y los que tenían menor cantidad (gráfica 5, tabla 5).

Cuando los grupos se separaron por estadios, aquellos con estadio I y los que tenían estadio II o mayor, si se observó diferencia estadísticamente significativa, con mayor mortalidad en los que tenían estadios más avanzados (gráfica 6, tabla 6).

Debido a la gran diferencia entre los estadios I y los mayores de II, se decidió analizar cada uno de los diferentes estadios evidenciando una mayor mortalidad en los estadios IIIA y IIIC, hecho que fue estadísticamente significativo (gráfica 7, tabla 7).

Todos los pacientes, independientemente de cualquier estadio, se agruparon según el tratamiento inicial posterior a la orquiectomía radical, bien sea en LDRP, vigilancia, quimioterapia profiláctica y terapéutica, observándose mayor mortalidad en aquellos que recibieron quimioterapia terapéutica (gráfica 8, tabla 8).

Cuando revisamos los pacientes que recibieron diferentes líneas de tratamiento quimioterapéutico, se tuvo que agrupar a cada uno de ellos y compararlos con los que no recibieron quimioterapia. Debido a que los pacientes fueron tratados por un servicio de oncología médica, se les administraron esquemas de quimioterapia diferente en primera línea como CISCA o BEP o ambas en caso de segunda línea de quimioterapia. El 53% (n=25) no recibió quimioterapia, el 25.5% (n=12) recibió CISCA, el 14.9% (n=7) recibió BEP y solo el 6.4% (n=3) necesitó segunda línea de quimioterapia con ambos esquemas. Se evidenció un aumento de la mortalidad estadísticamente significativo por cáncer en aquellos que necesitaron segunda línea de tratamiento (gráfica 9, tabla 9).

DISCUSION:

Como está reportado en la literatura internacional (1,2), en nuestra serie, el promedio de edad de diagnóstico de cáncer de testículo fue de 24.8 años con un rango que va desde los 8 hasta los 44 años. El 74% de todos los tumores no seminomatosos presentaron un porcentaje de teratoma, siendo el teratoma puro (n=6 maduro y n=1 inmaduro) (tabla 1) el 14.8% a diferencia de lo

reportado por Porcado en el 2001 que representaba el 5%. Solo en 11 pacientes se demostró algún factor de riesgo, siendo la criptorquidia lo más frecuente con el 63.6%, y de éstos, 1 tuvo tumor bilateral.

Igual a lo descrito en la bibliografía, 15% de nuestros casos acudieron con datos de manifestación sistémica de la enfermedad, teniendo, el 71.4% de ellos, enfermedad avanzada en estadio II o mayor, y aunque se observa en la gráfica 4 una menor sobrevida a los 48 meses, ésta no fue estadísticamente significativa ($p=0.139$). En la tabla 4 podemos observar como el 57% de los pacientes que acudieron con clínica atípica a los 11 meses habían muerto, mientras que el 80% de los que acudieron con síntomas típicos seguían vivos a los 48 meses. En total, el 55% de los pacientes se encontraban en estadio I al momento del diagnóstico (tabla 2), coincidiendo con lo descrito por Carroll en 1998 y por Heidenreich en el 2002.

En nuestra serie, de los pacientes en estadio I ($n=26$), a 4 se les realizó LDRP después del diagnóstico, encontrándose en dos teratoma y en los otros dos hiperplasia. Del resto, cuatro fueron llevados a 2 ciclos de quimioterapia profiláctica y el resto ($n=18$) fueron vigilados. Ningún paciente en este estadio tuvo recurrencia durante el tiempo que duró el estudio, diferente a lo publicado por Nicolai en 1995, donde el 29.4% de los pacientes en este estadio que estaban en vigilancia tuvieron recurrencias en retroperitoneo a los 7 meses con 3.5% de mortalidad por cáncer concluyendo que la vigilancia puede dificultar el seguimiento de los pacientes que no asisten con regularidad a la consulta. Jewett también reportó recurrencia del 28.2% en los primeros 2 años, con solo 0.6% de mortalidad, recomendando la vigilancia estrecha.

Los demás pacientes de nuestra serie ($n=21$) que se encontraban en estadios avanzados (\geq II) fueron llevados a quimioterapia terapéutica y el 57% ($n=12$) necesitaron tumorectomía,

encontrándose en la pieza de patología teratoma en 41.6% (n=5), necrosis en 41.6% (n=5) y tumor viable en 16.6% (n=2), necesitando 1 de ellos otro ciclo de quimioterapia de segunda línea.

Para el análisis de sobrevida se utilizó el análisis de Log-rank y las curvas de Kaplan Meier, así como el análisis multivariado de Cox.

Cuando se analiza la relación entre edad (gráfica 3; tabla 3), porcentaje de teratoma en la pieza de orquiectomía radical (gráfica 5; tabla 5) y las manifestaciones clínicas del paciente con la sobrevida, observamos que hay una tendencia que a mayor edad y a mayor porcentaje de teratoma haya más probabilidad de muerte, sin embargo, esta relación no fue estadísticamente significativa (edad $p=0.461$; % teratoma $p=0.504$). Hecho similar ocurrió con las manifestaciones clínicas, donde hay una marcada tendencia hacia la mortalidad observada en la curva de Kaplan Meier en los pacientes con manifestaciones atípicas (gráfica 4) pero tampoco fue estadísticamente significativa ($p=0.139$) (tabla 4), hecho atribuible a la poca cantidad de pacientes con manifestaciones atípicas de la enfermedad.

Al comparar los grupos de pacientes en estadio I con el grupo \geq II (gráfica 6; tabla 6), se observa mayor mortalidad en aquellos con estadios avanzados de la enfermedad con cifras hasta del 42.9% a los 21 meses, en comparación con 4% en los de estadio I, siendo estadísticamente significativo ($p=0.0005$). Por este motivo, se dividieron los grupos por los diferentes estadios encontrando la mayor mortalidad en el estadio IIIA con sobrevida de 25% a los 16 meses y en el estadio IIIC con sobrevida del 25% a los 11 meses ($p=0.0000$) (gráfica 7; tabla 7).

Al agruparse a todos los pacientes y compararse con el tratamiento inicial dado posterior a la orquiectomía radical (gráfica 8, tabla 8), encontramos que los casos con LDRP y quimioterapia profiláctica no murieron y 1 paciente en vigilancia (estadio IB) murió de causa desconocida, mientras que los que fueron a quimioterapia terapéutica (asociado a enfermedad avanzada)

presentaron una mortalidad progresiva del 38.1% a los 16 meses, 42.9% a los 21 meses y de 47.7% a partir de los 36 meses ($p=0.0068$), siendo atribuida en 3 pacientes (IIC $n=1$ y IIIA $n=2$) por toxicidad inherente a la quimioterapia. En estos casos, a los pacientes en estadios clínicos avanzados que reciben quimioterapia terapéutica se les debe individualizar sus esquemas de tratamiento en cuanto a su estado nutricional, talla, peso, función renal y hepática, y ofrecer aquella combinación que tenga menor índice de complicaciones para disminuir, aún más, la tasa de mortalidad.

Por último se compararon los pacientes que recibieron quimioterapia con aquellos que no recibieron (gráfica 9, tabla 9), se plasmó que el grupo que recibió como primera línea CISCA tenían sobrevida del 58.3% a los 48 meses, el grupo de BEP de primera línea tenía sobrevida del 71.3% a los 48 meses y el grupo que recibió ambos esquemas como segunda línea tenían sobrevida de solo el 33% a los 48 meses ($p=0.04$), dato atribuible a la agresividad del tumor en estadios avanzados.

Otro dato curioso fue, que al aplicar el análisis multivariado de Cox con todas las variables que fueron estadísticamente significativa con la prueba de Log-rank, (estadio clínico, estadio dicotomizado en IA-IB y IIA-IIC y mayores, alternativa de tratamiento posterior a la orquiectomía radical y las diferentes líneas y esquemas de tratamiento) ninguna tuvo significancia estadística con la prueba de Wald, esto puede atribuirse al tamaño de la muestra.

CONCLUSIONES:

En este estudio se puede concluir que los pacientes con cáncer de testículo que tienen algún componente de teratoma en la pieza de orquiectomía radical en estadio I pueden ser seguidos con confianza solo con vigilancia estrecha siempre que acudan con regularidad a su seguimiento.

Aquellos que no acudan a su seguimiento, tienen otras alternativas de tratamiento como la LDRP y la quimioterapia profiláctica, que no dan complicaciones. El teratoma en estadio I tienen un comportamiento más benigno, al no tener recurrencias. Los estadios avanzados tienen mayor riesgo de muerte.

La edad, porcentaje de teratoma y las manifestaciones clínicas del paciente no tienen relación con riesgo de muerte.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1- Walsh. Campbell's Urology. Ed Suanders. 8 ed. 2002.
- 2- Hamdy, Baster, Neal, Catalona. Management of Urologic Malignancies. Churchill Livingstone. 2002.
- 3- Carroll, Presti. Urologic Clinics of North America. August. 1998; 25 (3).
- 4- Ross, Kay. Prepuberal testis tumor. Reviews in Urology. 2004; 6 (1): 11-18.
- 5- Ulbright. Gonadal Teratomas: A review and speculation. Advances in Anatomic Pathology. January. 2004; 11 (1): 10-23.
- 6- Shukla, Woodard, Carr, Huff, Canning, Zderic, Kolon, Snyder. Experience with testis sparing surgery for testicular teratoma. Journal of Urology. January. 2004; 171: 161-163.
- 7- Beck, Foster, Bihrlé, Ulbright, Koch, Wahle, Einhorn, Donohue. Teratoma in the orchiectomy specimen and volume of metastasis are predictors of retroperitoneal teratoma in post-chemotherapy nonseminomatous testis cancer. Journal of Urology. October. 2002; 168: 1402-1404.
- 8- Porcaro, Antonioli, Martignoni, Brunelli, Curti. Adult primary teratoma of the testis: Report on 5 cases in clinical stage I disease. International Urology and Nephrology. December. 2001; 33(4): 657-659.
- 9- Axel Heidenreich. Clinical stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: Surgery or watchful waiting, still an issue? Current Opinion in Urology. 2002; 12: 427-430.
- 10- Nicolai, Pizzocaro. A surveillance study of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: 10 year followup. Journal of Urology. September. 1995; 154(3): 1045-1049.

- 11- Hollins, Thomas, Lanigan, Dahar, Jodrell, Kaye, Kirk. Retroperitoneal surgery: Its wider role in the management of malignant teratoma. *British Journal of Urology*. April. 1996; 77 (4): 571-576.
- 12- Sharir, Jewett, Sturgeon, Moore, Warde, Catton, Gospodarowicz. Progression detection of stage I nonseminomatous testis cancer on surveillance: Implications for the followup protocol. *Journal of Urology*. February. 1999; 161: 472-476.
- 13- Heidenreich, Judd, David, Mostofi, Engelmann. The role of retroperitoneal lymphadectomy in mature teratoma of the testis. *Journal of Urology*. January. 1997; 157 (1): 160-163.
- 14- Rabbani, Farivar-Mohseni, Leon, Motzer, Bosl, Sheinfeld. Clinical outcome after retroperitoneal lymphadenectomy of patients with pure testicular teratoma. December. *Urology*. 2003; 62 (6): 1092-1096.
- 15- Comiter, Kibel, Richie, Nucci, Renshaw. Postic features of teratomas with malignant transformation : A clinicopathological study of 21 cases. *Journal of Urology*. March. 1998; 159 (3): 859-863.
- 16- Chang, Sheinfeld. Clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: Treatment options. *Aua Updates Series*. Vol. Xx. 2001.
- 17- Hernández, Calderón. Infiltración vascular y carcinoma embrionario como factores pronósticos en cáncer de testículo no seminomatoso. Experiencia en el Hospital General Dr. Manuel Gea González. *Revista Mexicana de Urología*. 2001; 61 (1): 16-20.
- 18- Registro Histopatológico De Neoplasias Malignas De México. 2000.

- 19- De Riese, Albers, Walker, Ulbright, Crabtree, Reister, Foster, Donohue. Predictive parameters of biologic behavior of early stage nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Cancer*. 1994; 74: 1335.
- 20- Albers, Ulbright, Albers, Miller, Orazi, Crabtree, Baniel, Reister, Sidner, Foster, Donohue. Tumor proliferative activity is predictive of pathological stage in clinical stage A nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Journal of Urology*. 1996; 155: 579-586.
- 21- Simmonds, Lee, Theaker, Tung, Smart, Mead. Primary pure teratoma of the testis. *Journal of Urology*. March. 1996; 155(3): 939-942.

FIGURAS, GRAFICOS Y TABLAS:

Gráfica 1. Factores de riesgo asociados al cáncer de testículo (n= 11)

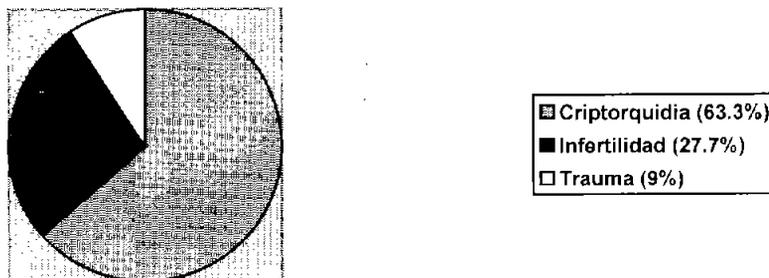


Tabla 1. Frecuencia de Porcentaje de Teratoma en la Pieza Tumoral.

% Teratoma	Tipo de teratoma.				Total
	Maduro	Frecuencia	Inmaduro	Frecuencia	
0-9%	0	0.00	1	2.13	2.13
10-19%	4	8.51	0	0.00	8.51
20-29%	7	14.89	0	0.00	14.89
30-39%	2	4.26	1	2.13	6.38
40-49%	12	25.53	0	0.00	25.53
50-59%	3	6.38	0	0.00	6.38
60-69%	4	8.51	0	0.00	8.51
70-79%	1	2.13	1	2.13	4.26
80-89%	1	2.13	0	0.00	2.13
90-99%	2	4.26	1	2.13	6.38
100%	6	12.77	1	2.13	14.89
Total	42	89.36	5	10.64	100

Tabla 2.- Estadios clínicos de los teratomas.

Estadios	No. de pacientes	Porcentaje
<i>IA</i>	18	38.29
<i>IB</i>	8	17.02
<i>IIA</i>	5	10.63
<i>IIC</i>	8	17.02
<i>IIIA</i>	4	8.52
<i>IIIC</i>	4	8.52
Total	47	100

Gráfico 2. Tumorectomía postquimioterapia: resultados histopatológicos (n=12)



Gráfica 3 (edad 0= ≤ 29 años; edad 1= > 30 años)

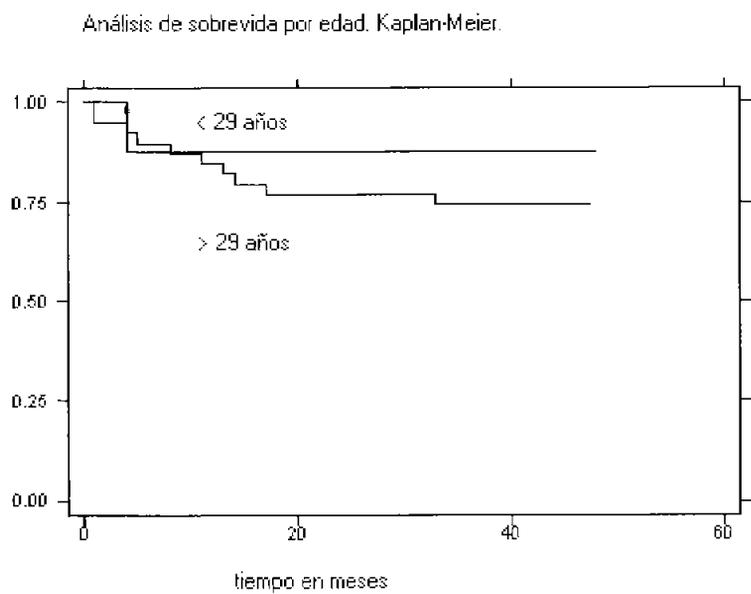


Tabla 3

COMPARACION DE FUNCION POR EDADES

TIEMPO	SOBREVIDA ≤ 29 AÑOS	FUNCION > 30 AÑOS
1	1	0.9487
6	0.875	0.8974
11	0.875	0.8462
16	0.875	0.7949
21	0.875	0.7692
26	0.875	0.7692
31	0.875	0.7692
36	0.875	0.7436
41	0.875	0.7436
46	0.875	0.7436
51	.	.

Prueba de log-rank para función de sobrevida por edad $p=0.461$

Gráfica 4 (clínica 1= típica; clínica 2= atípica)

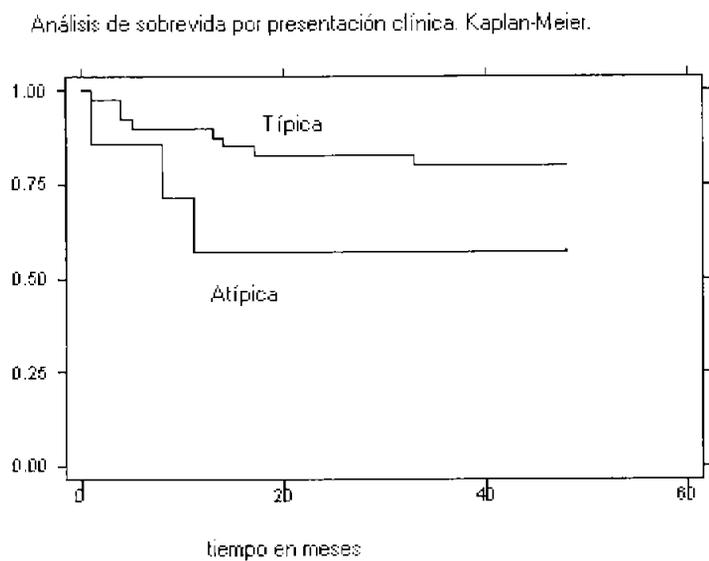


Tabla 4

TIEMPO	SOBREVIDA	
	TIPICA	ATIPICA
1	0.975	0.8571
6	0.9	0.8571
11	0.9	0.5714
16	0.85	0.5714
21	0.825	0.5714
26	0.825	0.5714
31	0.825	0.5714
36	0.8	0.5714
41	0.8	0.5714
46	0.8	0.5714
51	.	.

Prueba de Log-rank para la función de sobrevida por clínica $p=0.139$

Gráfica 5 (terato 0= < 40%; terato 1= > 40%)

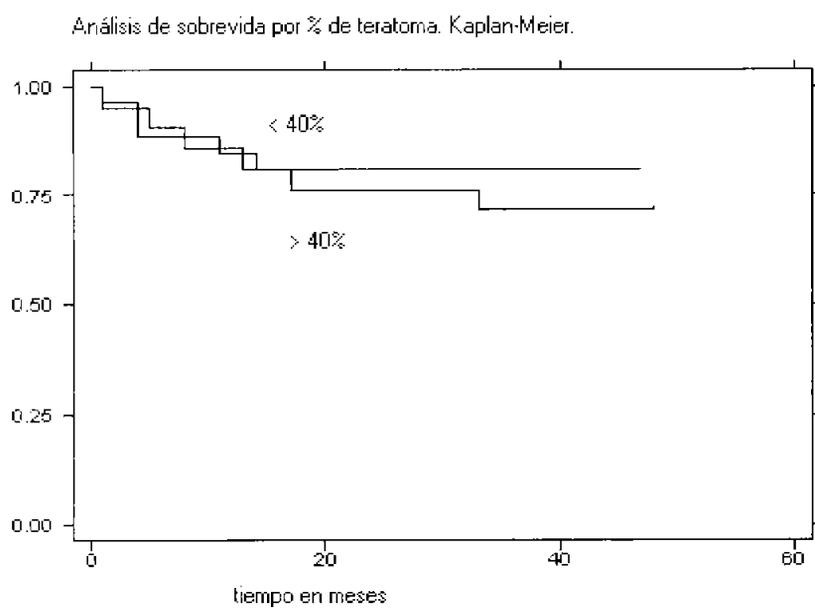


Tabla 5

COMPARACION POR PORCENTAJE DE TERATOMA

TIEMPO	SOBREVIDA	FUNCION
	< 40%	> 40%
1	0.9615	0.9524
6	0.9615	0.8095
11	0.9615	0.7143
16	0.9615	0.619
21	0.9615	0.5714
26	0.9615	0.5714
31	0.9615	0.5714
36	0.9615	0.5238
41	0.9615	0.5238
46	0.9615	0.5238
51	.	.

Prueba de Log-rank para la función de sobrevida por cantidad de teratoma
p=0.504

Gráfica 6 (esta 0= I; esta 1= \geq II)

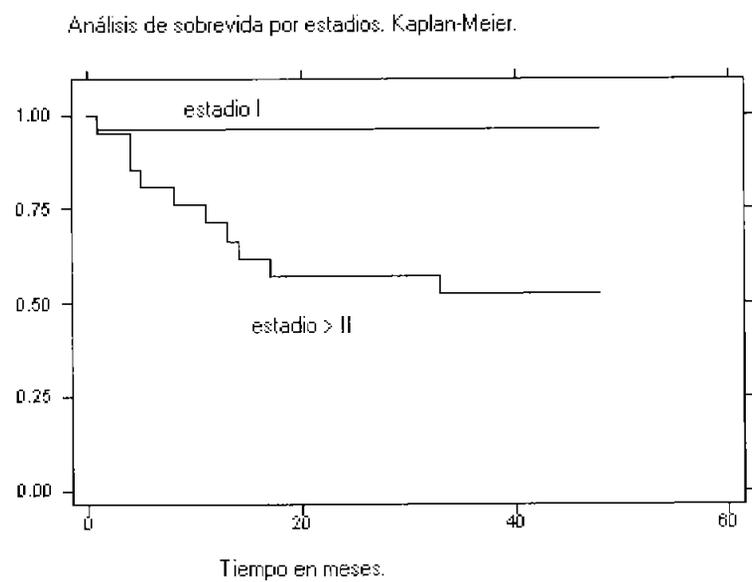


Tabla 6

COMPARACION DE SOBREVIDA POR ESTADIO

TIEMPO	FUNCION DE SOBREVIDA	
	ESTADIO I	ESTADIO II Ó >
1	0.9615	0.9524
6	0.9615	0.8095
11	0.9615	0.7143
16	0.9615	0.619
21	0.9615	0.5714
26	0.9615	0.5714
31	0.9615	0.5714
36	0.9615	0.5238
41	0.9615	0.5238
46	0.9615	0.5238
51	.	.

Prueba de Log-rank para la función de sobrevivida por estadio $p=0.0005$

Gráfica 7 (estadios separados = IA; IB; IIA; IIC; IIIA; IIIC)

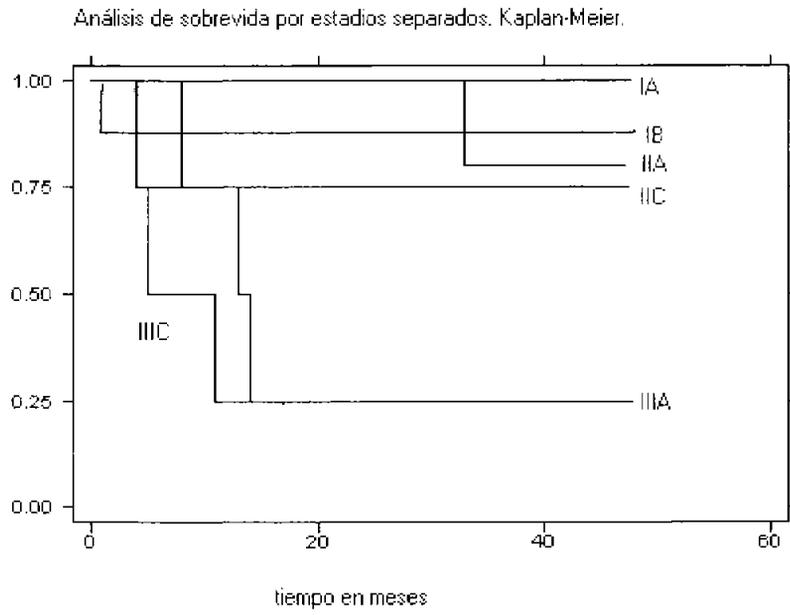


Tabla 7

COMPARACION DE LA SOBREVIDA CON LOS DIFERENTES ESTADIOS

TIEMPO	FUNCION DE SOBREVIDA					
	IA	IB	IIA	IIC	IIIA	IIIC
1	1	0.875	1	0.875	1	1
6	1	0.875	1	0.75	1	0.5
11	1	0.875	1	0.75	0.75	0.25
16	1	0.875	1	0.75	0.25	0.25
21	1	0.875	1	0.75	.	0.25
26	1	0.875	1	0.75	.	0.25
31	1	0.875	1	0.75	.	0.25
36	1	0.875	0.8	0.75	.	0.25
41	1	0.875	0.8	0.75	.	0.25
46	1	0.875	0.8	0.75	.	0.25
51

Prueba de log-rank para la función de sobrevivida por diferentes estadios
 $p=0.0000$

Gráfica 8 (tratados 1= LDRP; tratados 2= qt prof; tratados 3= vigilancia; tratados 4= qt terap)

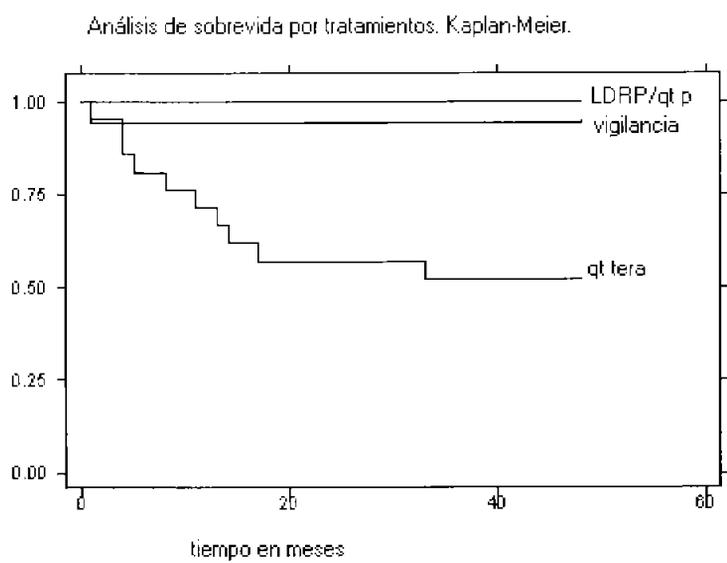


Tabla 8

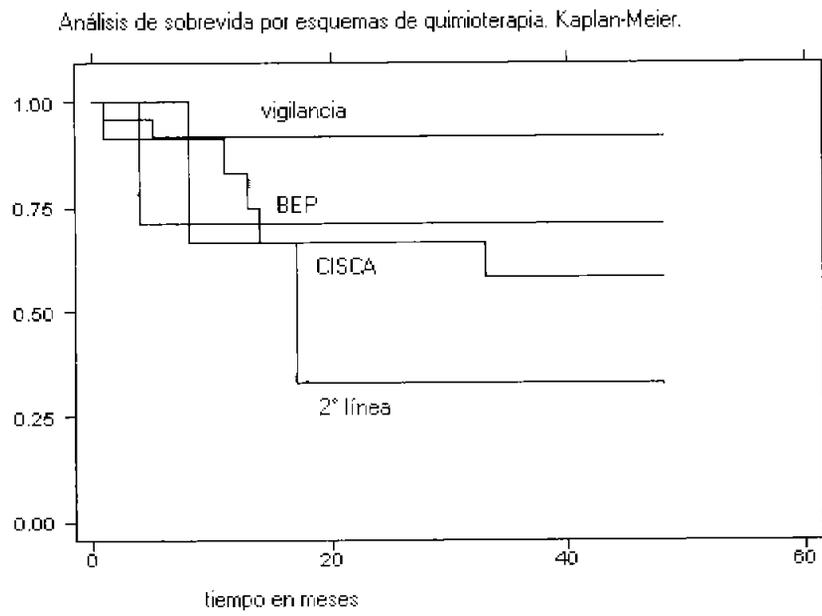
COMPARACION CON DIFERENTES TRATAMIENTOS

FUNCION DE SOBREVIDA

TIEMPO	LDRP	QT PROF	VIGILANCIA	QT TERAP
1	1	1	0.9444	0.9524
6	1	1	0.9444	0.8095
11	1	1	0.9444	0.7143
16	1	1	0.9444	0.619
21	1	1	0.9444	0.5714
26	1	1	0.9444	0.5714
31	1	1	0.9444	0.5714
36	1	1	0.9444	0.5238
41	1	1	0.9444	0.5238
46	1	1	0.9444	0.5238
51

Prueba de Log-rank para la función de sobrevida por diferentes tratamientos
 $p=0.0068$

Gráfica 9 (qt 0= nada; qt 1= CISCA; qt 2= BEP; qt 3= Ambas)



Gráfica 9 (qt 0= nada; qt 1= CISCA; qt 2= BEP; qt 3= Ambas)

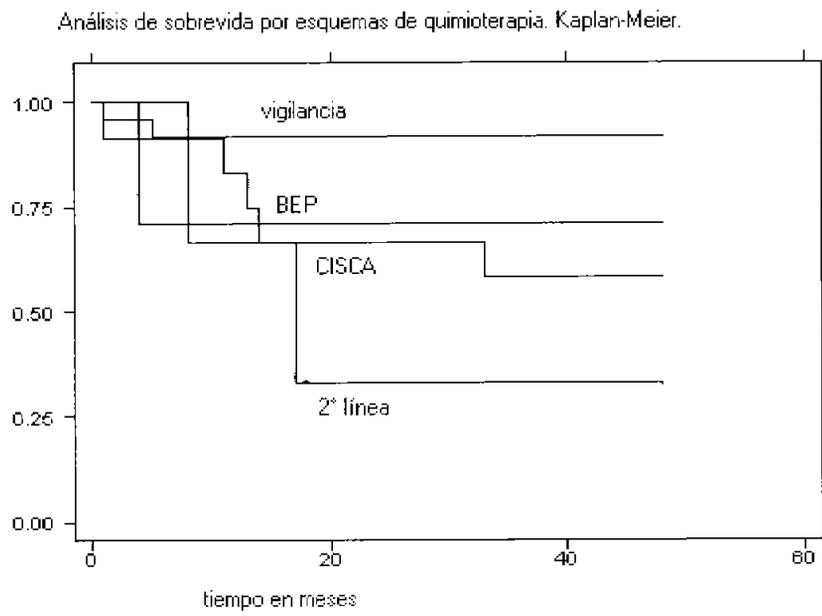


Tabla 9

COMPARACION CON LOS DIFERENTES ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

FUNCION DE SOBREVIDA

TIEMPO	NO QT	CISCA	BEP	AMBAS
1	0.96	0.9167	1	1
6	0.92	0.9167	0.7143	1
11	0.92	0.8333	0.7143	0.6667
16	0.92	0.6667	0.7143	0.6667
21	0.92	0.6667	0.7143	0.3333
26	0.92	0.6667	0.7143	0.3333
31	0.92	0.6667	0.7143	0.3333
36	0.92	0.5833	0.7143	0.3333
41	0.92	0.5833	0.7143	0.3333
46	0.92	0.5833	0.7143	0.3333
51

Prueba de Log-rank para la función de supervida por esquemas de quimioterapia
p=0.044



HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

DIVISIÓN DE UROLOGIA



México D.F. a 30 de Septiembre de 2004.

DR. CARLOS MURPHY SÁNCHEZ.
EDITOR.
REVISTA MEXICANA DE UROLOGÍA.
P R E S E N T E .

Distinguido Dr. Murphy:

Adjunto a la presente sírvase encontrar el artículo "Importancia del teratoma en los tumores de células germinales no seminomatosos (TCGNS): Análisis clínico y manejo" que pongo a su consideración para publicarse en la revista que usted edita.

Agradeciendo de antemano la atención a la presente, aprovecho la oportunidad para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DR. PABLO ARIZA VILLARO
Residente de Urología

Vo. Bo.

DR. FRANCISCO CALDERON FERRO
Jefe de la División de Urología



La Revista Mexicana de Urología (Organismo Oficial de la Sociedad Mexicana de Urología), publica en español trabajos originales, artículos de revisión, casos clínicos, cartas al editor y similares por invitación, relacionados con los aspectos clínicos, epidemiológicos y básicos de la urología.

Los manuscritos deben prepararse de acuerdo con los *Requisitos mínimos para el envío de Manuscritos a Revistas Científicas* desarrollados por el Comité Internacional de Edificios de Revistas Médicas (NIH/IAA) (1997: 330-306-15).

El envío del manuscrito implica que éste es un trabajo aún no publicado excepto en forma de resumen, y que no será enviado simultáneamente a ninguna otra revista. Los manuscritos aceptados serán propiedad de la Revista Mexicana de Urología y no podrán ser publicados ni completos, ni parcialmente en ninguna otra parte sin consentimiento escrito del editor.

Los artículos son sometidos a revisión de árbitros experimentados.

Los manuscritos originales recibidos no serán devueltos. El autor principal debe gobernar una copia completa.

IMPORTANTE

Las características con las que deben ser presentados los manuscritos se muestran a continuación en la *Lista de Verificación*. Los autores deberán seguir todas las indicaciones marcando cada apartado una vez que este haya sido cubierto durante la preparación del material para publicación.

La hoja con Lista de Verificación deberá enviarse junto con el manuscrito.

Los manuscritos inadecuados preparados o que no sean acompañados de la *Lista de Verificación* serán entregados al autor sin revisión.

Lista de Verificación

Marque con una cruz cuando cada apartado haya sido debidamente cubierto de acuerdo con lo especificado.

Preparación de manuscritos

- ___ Envíe tres copias completas escritas a doble espacio con márgenes de 2.5 cm en papel tamaño carta (21.5 x 28 cm).
- ___ Presente el manuscrito iniciando cada componente en una página separada: (1) Página del título, (2) Resúmenes, (3) Texto del artículo (Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones), (4) Referencias, (5) Cuadros, (6) Leyendas de las figuras.
- ___ Anexe fotocopias de página completa de cada uno de las figuras al final de cada manuscrito.
- ___ Ponga el número de la página y el apellido del primer autor en la esquina superior derecha de cada página.
- ___ Cite referencias, cuadros y figuras correctamente y conforme aparezcan en el texto.

1) Página de Título

Título. Límite: 120 caracteres. No utilizar abreviaciones.

Título corto (para cornisas). Límite: 45 caracteres.

Autores. Incluya los nombres completos de todos los autores, así como el nombre y la localización del departamento o institución donde se efectuó el trabajo (**Nota:** la autora debe ser limitada a aquellos que contribuyeron sustancialmente al diseño del estudio, al análisis de los datos o a la redacción del manuscrito).

Abreviaturas. Ponga en orden alfabético las abreviaturas no convencionales utilizadas en el manuscrito.

Correspondencia. Incluya dirección, teléfono, y número de fax del autor responsable.

2) Resúmenes

- ___ Límite: 200 palabras. Organícelo de acuerdo con antecedentes, métodos, resultados y conclusiones. Al elaborar el resumen, no utilice abreviaturas ni cite referencias.
- ___ En español e inglés.
- ___ Palabras clave: en español e inglés.

3) Texto

- ___ Describa los métodos estadísticos utilizados.
- ___ Identifique drogas y químicos utilizados por su nombre genérico.

4) Referencias

- ___ Cite las referencias de acuerdo con el orden de aparición en el texto, utilizando números arábigos entre paréntesis.
- ___ Las comunicaciones personales y datos aún no publicados, cite los directamente en el texto. No los numerar ni los incluya en la lista de referencias.
- ___ Las abreviaturas de las publicaciones deben ser las oficiales y estar de acuerdo con las utilizadas en el Index Medicus.

Artículo (ponga todos los autores), ejemplo:

Zocher GJ, Mohar BA, Ramírez UT. Epidemiología del cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología (1989-1990). *Rev Inst Nat Cancerol (Méx)* 1994; 39: 1825-30.

Libro, ejemplo:

Selcher IA. The role of animals in biomedical research. New York: Academy of Sciences; 1983.

Artículo en libro, ejemplo:

Tuness JB, Costa ME (eds). The overview of the enteric nervous system. In: Tuness JB, Costa ME (eds). The enteric nervous system. Vol 1. New York: Churchill Livingstone; 1987, p. 1-5.

5) Cuadros

A doble espacio, cada uno en hoja separada.

Numerarlos de acuerdo con su orden de aparición en el texto.

El número y título del cuadro aparecen arriba del mismo y las notas explicatorias debajo de éste.

6) Leyendas de las figuras

A doble espacio y numeradas de acuerdo a su orden de aparición.

Proporcione suficiente información para permitir la interpretación de la figura sin necesidad de referirse al texto.

Figuras

Envíe tres juegos de fotografías de alta calidad o generadas en impresora láser, cada juego en sobre separado. Deben ser de tamaño postal.

Anexe un juego de fotocopias de las figuras con cada copia del manuscrito. Identifique cada figura con el apellido del primer autor, número de la figura y una flecha indicando la parte superior. Escriba estos datos sobre etiquetas autoadheribles y péguelas después en la parte posterior de cada figura. Las fotografías en las que aparecen pacientes identificables deberán acompañarse de permiso escrito para publicación otorgado por el paciente. De no ser posible contar con este permiso, una parte del rostro de los pacientes deberá ser tapada sobre la fotografía.

Dirija los manuscritos a:

Dr. Carlos Murphy Sánchez, Editor
Revista Mexicana de Urología
Edificio World Trade Center, Montecitos 38
piso 25, Col. Nápoles, 03810 México, D.F.