

*Experiencia en el tratamiento con quimioterapia esquema BEP en el cáncer de testículo
Etapa IIC y III en el Hospital General de México O.D.*



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.**

**EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA
ESQUEMA BEP EN EL CÁNCER DE TESTÍCULO EC IIC Y III EN EL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.**

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD EN:**

ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA

DRA. ELDA LIZETH NAVA FLORES

TUTOR DE TESIS

**DR. JESÚS MIGUEL LÁZARO LEÓN
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**DR. MARIO ESCOBAR GÓMEZ
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

Facultad de Medicina



MÉXICO, D.F.

ENERO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



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. JESÚS MIGUEL LÁZARO LEÓN
JEFE DE SERVICIO ONCOLOGÍA MÉDICA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.
TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGIA MÉDICA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



DR MARIO ESCOBAR GOMEZ
MEDICO ADSCRITO SERVICIO ONCOLOGÍA MÉDICA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

TABLA DE CONTENIDO

PAGINAS:

| | | |
|-------|---|-------|
| I. | Dedicatoria | 6 |
| II. | Resumen | 8 |
| III. | Introducción | 9 |
| | 1.-Planteamiento del Problema | 13 |
| | 2.- Antecedentes: Marco teórico, conceptual y de referencia | 14 |
| | 3.- Objetivo General..... | 24 |
| | 4.- Hipótesis | 24 |
| | 5.- Justificación | 24 |
| IV. | Material y métodos..... | 25 |
| V. | Resultados, análisis y discusión | 26 |
| VI. | Conclusiones | 28 |
| VII. | Anexos | 29-46 |
| VIII. | Bibliografía | 47 |

LISTA DE TABLAS

| | | |
|------------|---|----|
| ❖ Tabla 1 | Histología del cáncer testicular..... | 29 |
| ❖ Tabla 2 | Clasificación pronóstica de IGCCCG..... | 30 |
| ❖ Tabla 3 | Recomendaciones de tratamiento..... | 31 |
| ❖ Tabla 4 | Criterios de Inclusión..... | 31 |
| ❖ Tabla 5 | Criterios de exclusión..... | 32 |
| ❖ Tabla 6 | Características generales de los pacientes..... | 32 |
| ❖ Tabla 7 | Estadificación TNM..... | 33 |
| ❖ Tabla 8 | Estado Actual de la enfermedad..... | 34 |
| ❖ Tabla 9 | Respuesta a tratamiento por RECIST..... | 34 |
| ❖ Tabla 10 | Respuesta tumoral por Etapa clínica..... | 34 |
| ❖ Tabla 11 | Toxicidad por quimioterapia..... | 34 |

LISTA DE GRÁFICAS

| | | |
|--------------|--|----|
| ❖ Gráfica 1 | Edad promedio | 35 |
| ❖ Gráfica 2 | Etapa clínica según histología..... | 35 |
| ❖ Gráfica 3 | Histología..... | 36 |
| ❖ Gráfica 4 | Porcentaje de respuesta tumoral posterior a quimioterapia. | 36 |
| ❖ Gráfica 5 | Respuesta tumoral por etapa clínica..... | 37 |
| ❖ Gráfica 6 | Toxicidad general por quimioterapia..... | 37 |
| ❖ Gráfica 7 | Toxicidad por náusea en cada ciclo..... | 38 |
| ❖ Gráfica 8 | Toxicidad por neutropenia según grados de la OMS..... | 38 |
| ❖ Gráfica 9 | Toxicidad por vómito según grados de la OMS..... | 39 |
| ❖ Gráfica 10 | Correlación Sobrevida- nivel de S..... | 39 |
| ❖ Gráfica 11 | Correlación Sobrevida-EC..... | 40 |
| ❖ Gráfica 12 | Correlación Sobrevida- ciclos otorgados..... | 40 |
| ❖ Gráfica 13 | Sobrevida por etapa clínica..... | 41 |
| ❖ Gráfica 14 | Sobrevida por respuesta tumoral a quimioterapia..... | 41 |

LISTA DE FIGURAS

| | | | |
|---|----------|--|----|
| ❖ | Figura 1 | Tumor testicular..... | 42 |
| ❖ | Figura 2 | Presentación clínica y radiológica de metástasis..... | 42 |
| ❖ | Figura 3 | Ganglios linfáticos retroperitoneales..... | 43 |
| ❖ | Figura 4 | USG testicular..... | 44 |
| ❖ | Figura 5 | Guía de manejo Carcinoma de testículo seminomatoso..... | 44 |
| ❖ | Figura 6 | Guía de manejo carcinoma de testículo no seminomatoso..... | 45 |
| ❖ | Figura 7 | Guía de manejo carcinoma testículo recurrente..... | 46 |

I.-DEDICATORIA:

Me considero una mujer afortunada y tras años de esfuerzo y dedicación un objetivo académico se cumple, dedico mi trabajo a las siguientes personas:

A mis padres que me han apoyado incondicionalmente en todos mis proyectos académicos y de la vida, me han brindado conocimiento, amor, tiempo, consejos, desvelos, en fin todo lo que tengo y soy es por ellos los quiero.

A Daniel y Mauricio mis hermanos que me han enseñado que no hay imposibles para alcanzar un objetivo y han sido un modelo a seguir.

A mis Tíos Marco y Laura que han estado conmigo y me han aconsejado toda mi vida.

A Rafael Axotla definitivamente mi primer modelo de médico

A mi amiga Norma que ha estado a mi lado desde el inicio de ésta preciosa carrera, quién me ha escuchado reír, llorar, soñar, me ha acompañado en el sufrimiento y el gozo con tristezas y éxitos; sin lugar a duda recordaremos siempre los desvelos, las fiestas, las malas y buenas experiencias y seguramente continuaremos coleccionando estos momentos que nos han hecho inseparables. A Yadira, Cintia, y Victor que han participado de mi vida en las decisiones más complejas.

A mi amiga Zaira, el destino nos puso una prueba muy difícil y tras 3 años juntas se veía lejos e inalcanzable, pero lo logramos.

A Raúl Guzmán quién como un angelito apareció un buen día y sin conocerme me dio una lección de la que siempre voy a estar agradecida; amigo, esas pláticas me han hecho crecer.

A Miguel, Jorge y Esem, gracias por su ayuda en las interminables guardias, por escucharme y apoyarme en las “mega vacunadas”, a Marlene y Mauricio, por hacerme reír cuando pensé que ya no era posible y por darme su apoyo en el momento en el que más los necesité.

*Experiencia en el tratamiento con quimioterapia esquema BEP en el cáncer de testículo
Etapa IIC y III en el Hospital General de México O.D.*

A los doctores Mario Álvarez, Mario Escobar, quienes me han enseñado no solo medicina y han confiado en mi espero no decepcionarlos

A la Dra. Jazmín Figueroa por su apoyo y confianza al haberme abierto las puertas del servicio de Oncología.

Al Dr. Miguel Lázaro que ha sido mi “master” desde que inicié en el mundo de la oncología, ha confiado en mí y me ha impulsado y ayudado en lo académico, profesional y personal y del que seguramente continuaré aprendiendo.

A La UNAM, Facultad de medicina y al Hospital General de México que me han brindado lo suficiente y lo necesario para el aprendizaje y que me abrieron sus puertas cuando no tenía idea del futuro que me esperaba, por haber sido mi segunda casa y a todos mis maestros que desde el Inicio forjaron mi carácter y con distintas estrategias me llevaron de la mano hasta transformarme en el médico que ahora soy. Especialmente agradezco las bases de mi conocimiento en medicina Interna a la Dra. Cedillo, al Dr. Rosales, al Dr. Cruz, a la Dra. Castillo, al Dr. Francisco González, al Dr. Nava Segura y al Dr. García García.

Finalmente agradezco al amor de mi Vida que me haya ayudado a llegar hasta aquí, su confianza ciega en mi, su paciencia y comprensión durante tantos años, su constancia en mi vida, las horas y horas de plática. Marco gracias por estar conmigo ahora y espero que siempre.

II.-RESUMEN:

Objetivo. Evaluar la sobrevida global y la respuesta al tratamiento con quimioterapia esquema BEP en el Carcinoma germinal de testículo Etapas clínicas IIC a IIIC en el servicio de Oncología Médica del Hospital General de México.

Método: Se analizaron los expedientes con diagnóstico de Cáncer germinal de testículo en el periodo comprendido de Diciembre del 2004 a Junio del 2009 del Hospital General de México (n= 155) de los cuales se tomaron las etapas clínicas IIC y III (n=113) para el estudio. Se incluyeron pacientes con seguimiento mínimo de 2 años, tratados con esquema BEP de primera línea. Con estudios tomográficos y serológicos que permitieran la medición de la respuesta al tratamiento (n= 59)

Resultados:

Se encontró Sobrevida global de 19.8 meses, relacionada con la presencia de nivel de marcadores tumorales antes del inicio de Quimioterapia S1 y S2 p .049, EC IIC p.190 y dar más de 5 ciclos p. 048. La SLP de 10 ± 3 meses. La Respuesta según criterios de RECIST: Respuesta completa 55.9%, Respuesta Parcial: 28.81%, enfermedad estable: 3.38% y progresión de la enfermedad 11.86%. Las toxicidades del tratamiento fueron náusea G1 20%, Vómito G1 15%, y hubo 1 paciente con neurotoxicidad grado 4 asociado al Cisplatino, con crisis convulsivas. De las Toxicidades hematológicas la más frecuente fue la neutropenia no febril G4 27%.

Pacientes con buen pronóstico tuvieron SV a 2 años del 90%, la RC en Pacientes de pronóstico intermedio 64% y Malo 55.9%. La SLP 2 a es del 64% y la SV a 2 años es de 47%.

Conclusiones: Esquema BEP de primera línea en EC IIC con gran Tamaño tumoral y III A-C, es bien tolerado, la toxicidad es fácilmente manejable y efectivo.

Palabras clave: cáncer de testículo, Bleomicina, Taxol, Pronóstico.

III.-INTRODUCCION:

El cáncer de testículo comprende un grupo heterogéneo de neoplasias desde el punto de vista morfológico y clínico, la mayoría de estos tumores son de origen germinal. Aunque son solo el 1% de todos los tumores malignos en hombres, el entendimiento y estudio de esta enfermedad son de suma importancia. [1]

La evolución del tratamiento ha sido exitosa y ha llevado a la cura en 85% de los carcinomas, y sirve como un modelo para el tratamiento de cáncer curable siendo particularmente notable ya que ocurre en hombres jóvenes, durante la vida productiva. [2]

Antes de esta época el cáncer testicular representaba el 11% de las muertes por cáncer en hombres de los 25 a 34 años y la supervivencia a 5 años era del 64%. [1]

Actualmente el objetivo del tratamiento no solo es curativo, también busca la menor toxicidad sin restar efectividad. Es por ello que la etapificación y la escala pronóstica son de suma importancia ya que nos muestra la probabilidad del éxito del tratamiento.

A pesar de los esfuerzos realizados a través de décadas aún 15% de los pacientes fallecen por la enfermedad.

Los carcinomas germinales se presentan 90% testiculares y un 10% extragonadales (retroperitoneo, mediastino y glándula pineal) [2].

Morfológicamente y con fines de manejo se dividen en seminomas y no seminomas., y las otras variantes incluyen carcinoma de células de Leydig y Sertoli, gonadoblastoma ó de histologías menos frecuentes como linfomas, sarcomas y carcinomas metastásicos. (Tabla 1)

El porcentaje de presentación de los carcinomas germinales es: 60% no seminomatoso y 40% seminomatoso.

EPIDEMIOLOGIA

Los tumores germinales testiculares se presentan más frecuentemente en hombres de 15 a 35 años [1] y corresponden al 1% de la totalidad de las neoplasias en el varón. Las tasas de incidencia mundial son de 1 a 6 por 100,000 habitantes. La incidencia varía según el área geográfica.

Los tumores germinales se presentan sobretodo en hombres jóvenes, blancos. Se estima que a finales del 2009 existirán 8400 nuevos casos de cáncer testicular y 380 de ellos fallecerán [3].

Desde el 2002 hasta el 2006 la edad media de diagnóstico para el cáncer de testículo era de 34 años. 5.5% eran diagnosticados antes de los 20 años, 46.6% entre los 20 y 34 años; 28% entre los 35 y 44 años. [1,2]

El promedio de edad de la mortalidad eran los 40 años (20%). Basados en los mismos datos un hombre tiene la probabilidad de padecer de carcinoma testicular en un 0.37%

En México según el registro histopatológico de neoplasias malignas es la primera causa de cáncer urológico en el grupo de 15 a 44 años y la quinta causa en el grupo de 1 a 4 años. [33]

FACTORES DE RIESGO:

*Experiencia en el tratamiento con quimioterapia esquema BEP en el cáncer de testículo
Etapa IIC y III en el Hospital General de México O.D.*

Hay un gran número de factores de riesgo conocidos para neoplasia testicular que incluyen:

Criptorquidia: Los tumores germinales se pueden desarrollar en testículos criptorquídicos en 2%, sin embargo un 5-10% se desarrollan en el testículo descendido. La orquidopexia antes de la pubertad reduce la probabilidad de desarrollar cáncer de testículo, la edad ideal es aún incierta [1,31].

Cuando la criptorquidia es inguinal y el testículo funcional, se recomienda la observación, pero cuando es abdominal y el testículo no es funcional se recomienda la orquiectomía. [4,5]

Síndrome de Klinefelter: este tipo de pacientes presentan una alta probabilidad de desarrollar tumores germinales mediastinales.[33,34]

Historia de cáncer testicular: de 1 – 5% de individuos que presentaron cáncer de testículo desarrollarán cáncer contralateral.[35]

Historia Familiar: 1 a 3% de los hombres afectados, tienen un miembro de la familia con la enfermedad. El riesgo relativo de padecer cáncer testicular es de 6 a 10 veces. [36]

Los factores genéticos responsables del cáncer familiar no han sido completamente identificados, aunque hay regiones cromosómicas que han sido vinculadas, por ejemplo Cromosoma Xq27 que ha sido vinculado con testículos no descendidos.

Isocromosoma 12p, se encuentra presente en la mayoría de los pacientes con cáncer testicular de células germinales, 70 a 80%. [37]

Infección por VIH. En un estudio multicéntrico se encontró que los pacientes presentan mayor incidencia de seminomas en 21% [4]

Microlitiasis testicular. El significado de microlitiasis y carcinoma aún es incierto y se ha relacionado más con carcinoma in situ.[5]

Otros factores de riesgo aún no relacionados son infecciones testiculares, traumatismos, vasectomía, exposición uterina a DES (dietilestilbestrol).[3]

PRESENTACIÓN CLÍNICA:

El cáncer de testículo se presenta como una tumoración en testículo no dolorosa, que puede ser diagnosticado incidentalmente por el paciente o por la pareja o con crecimiento excesivo del testículo (fig 1). Ocasionalmente un paciente con atrofia testicular se percata de crecimiento.

Del 30 a 40% presentan sensación de pesantez, o bien con un cuadro compatible con epididimitis u orquitis, en este caso se da tratamiento con antibiótico y de no revertir el cuadro en 2 a 4 semanas, debe indicarse un USG testicular [2]

Si la enfermedad se encuentra en estadios avanzados, las manifestaciones clínicas varían dependiendo el sitio de la enfermedad metastásica, pudiendo encontrar ganglios supraclaviculares, axilares, inguinales, tos y disnea en caso de tener involucro pulmonar, dolor lumbar al haber afección retroperitoneal, Dolor óseo (metástasis óseas), cefalalgia (Metástasis a Sistema nervioso central) síndrome de vena cava (mediastinal) o con edema de miembros inferiores y trombosis. (Figura 2)

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

En cualquier tumoración testicular debe considerarse la posibilidad diagnóstica de cáncer, así como la diferenciación con Torsión testicular, Varicocele, Hidrocele, Infecciones, hernia, hematomas, Sífilis o tuberculosis.

La evaluación diagnóstica incluye (figura 3 y 4);

1. Ultrasonido testicular
2. Marcadores tumorales (Alfafetoproteína, DHL, Hormona gonadotropina coriónica humana fracción B)
3. Radiografía de tórax
4. TAC abdomino-pélvica.

El diagnóstico específico se realiza con orquiectomía radical inguinal con ligadura alta del cordón espermático. La orquiectomía transescrotal está contraindicada ya que puede hacer diseminación linfática aberrante.[38]

Ultrasonido testicular:

Se distinguen lesiones quísticas de sólidas. Por su baja sensibilidad este método de imagen no es usado para evaluar la profundidad de la tumoración. [6].

Estudios de Imagen:

Para la correcta estadificación se deben realizar TAC de abdomen y pelvis, ya que el principal sitio de diseminación linfática es hacia ganglios linfáticos regionales (retroperitoneales) Intercavo aorticos, precavales, preaórticos y retrocavales, así como inguinales; A pesar de que la TAC es el estudio de elección para evaluar los ganglios del retroperitoneo, se puede encontrar falsos negativos hasta del 44% [39] .La utilidad de la tomografía depende del tamaño del corte utilizado. La mayoría de las instituciones definen 10mm como adenopatía patológica. La micrometástasis ocultas son responsables del 20 al 25% de probabilidades de presentar enfermedad progresiva en las EC I, por lo que es recomendado en estas etapas clínicas realizar la linfadenectomía retroperitoneal.[40]

En caso de presentar Radiografía de tórax con probabilidad de lesiones metastásicas debe incluirse una TAC de tórax, o bien si se tiene una alta sospecha de involucro pulmonar por sintomatología.

La Linfangiografía (LAG) ya se encuentra en desuso, anteriormente se utilizaba para evaluar la arquitectura ganglionar, que detecta hasta un 20% de lesiones que inicialmente por TAC habían sido negativas. Sin embargo por su alta probabilidad de embolismo pulmonar ya no se usa. [2,41]

RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR: habitualmente da poca información adicional al estudio de Tomografía, sin embargo está indicada su realización en caso de metástasis en SNC.[42]

*Experiencia en el tratamiento con quimioterapia esquema BEP en el cáncer de testículo
Etapa IIC y III en el Hospital General de México O.D.*

PET CT: Es de limitada utilidad en la estadificación, ya que puede haber falsos negativos. Este tipo de estudio es de utilidad posterior al tratamiento para evaluar las lesiones residuales. [7]

Todos estos resultados se usan para determinar el tipo histológico y extensión de la enfermedad que llevará al tratamiento posterior, de forma adicional se debe incluir la criopreservación.

Marcadores tumorales:

Hay 3 marcadores tumorales [43] que son de utilidad tanto para diagnóstico como para estadificación y pronóstico, estos son:

- a) Alfafetoproteína
- b) Gonadotropina coriónica
- c) Deshidrogenasa láctica

La gonadotropina coriónica humana y la alfafetoproteína se encuentran elevadas en un 80% a 85% de los tumores no seminomatosos y como regla general los tumores seminomatosos puros no elevan la AFP. [2]

En ausencia de confirmación diagnóstica ninguno de estos marcadores tumorales son suficientemente sensibles para establecer el diagnóstico, ya que hay neoplasias que pueden elevar estos mismos marcadores tumorales y que debe hacerse el diagnóstico diferencial, así como la ingesta de tóxicos que pueden elevar falsamente los MT. Por ejemplo AFP Carcinoma hepatocelular, DHL: Linfomas Hodking y no Hodgkin, HGC B: Ingesta de Marihuana.[2]

En el presente trabajo se presenta la experiencia el tratamiento del cáncer de testículo EC IIC y III en el hospital general de México O.D. durante un periodo de 5 años (2004-2009).

1.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El carcinoma testicular es una neoplasia altamente curable. En nuestra institución se reporto en 1993 la experiencia en el tratamiento del cáncer de testículo que comprendió 15 años en el desarrollo histórico de la quimioterapia, siendo inicialmente manejados con Vinblastina/Bleomicina en Infusión continua por 5 días, antes de los 70`. Posteriormente con el advenimiento del cisplatino en los siguientes 5 años el tratamiento fue con cisplatino, vinblastina, bleomicina y finalmente con CISCA II, VB IV alternos modalidad que estaba vigente al momento de la publicación [44]. A raíz de las publicaciones del grupo de la universidad de Indiana (Einhorn y cols.) [45], nuestra unidad adopto el esquema BEP como el estándar de manejo por lo que consideramos pertinente presentar la experiencia de la institución Diciembre del 2004 a Junio del 2009.

Con objeto de definir si la tasa de respuesta, SG, SLE, se encuentran dentro de lo reportado por otros grupos y si es necesario hacer modificación a las guías de manejo y en caso necesario solicitar incremento de los recursos para mejorar nuestros resultados.

Clínicamente el cáncer de testículo es una neoplasia heterogénea, en nuestra población la presencia de enfermedad avanzada es más frecuente que la enfermedad localizada. Además la carga tumoral es mayor, ya que a su presentación en un 32%, los pacientes tienen enfermedad metastásica en más de 2 sitios.

2.-ANTECEDENTES: Marco teórico, conceptual y de referencia

El desarrollo de regímenes de quimioterapia efectiva han llevado a la separación en grupos pronósticos de los pacientes con enfermedad metastásica.

De esta manera el objetivo dependiendo pronóstico será:

Buen pronóstico: minimizar la toxicidad de los regímenes actuales.

Mal pronóstico: Incremento en las tasas de respuesta e incrementar resultados a largo plazo. [8]

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

ESTRATIFICACION POR GRUPO PRONÓSTICO

Inicialmente, se desarrollaron varios sistemas pronósticos. En 1997, a través de un consenso, el Grupo Internacional de Colaboración de Cáncer de Células Germinales, (o IGCCCG International Germ Cell Cancer Collaborative Group) logró unificar un modelo pronóstico válido. [8]

El pronóstico se logró medir mejor a través de la presencia o ausencia de metástasis viscerales no pulmonares y, para los tumores de células germinales no seminomatosos únicamente a través del sitio del tumor primario (testicular o retroperitoneal contra mediastinal) y el grado de elevación de marcadores tumorales.[8]

En el sistema de estratificación del IGCCCG, se divide a los pacientes en 3 grupos pronóstico, bueno, intermedio y malo, con base en el sitio primario del tumor de células germinales, sitios metastásicos involucrados y niveles de marcadores tumorales. Tabla 2.

Para pacientes con enfermedad de Buen pronóstico la meta es minimizar la toxicidad de los esquemas actuales de tratamiento, manteniendo altas las tasas de curación. En contraste, para aquellos pacientes con pronóstico intermedio y malo, la meta es mejorar las tasas de respuesta y la sobrevida a largo plazo.

Todos los pacientes con tumores avanzados de células germinales, deben clasificarse previo al tratamiento como pronóstico bueno, intermedio o malo, para maximizar la probabilidad de curación con la quimioterapia inicial y minimizar la toxicidad.

TRATAMIENTO POR ETAPAS

El tratamiento del cáncer de testículo es distinto dependiendo de la etapa clínica de la enfermedad.

TRATAMIENTO DE ESTADIO II Y III CON ALTA CARGA TUMORAL

Estas etapas incluyen actividad tumoral extensa en retroperitoneo, ganglios supraclaviculares o metástasis viscerales, estos pacientes tienen alta probabilidad de recurrencia.[2]

La quimioterapia puede curar 70 a 80% de los pacientes.

El gran incremento en el pronóstico en pacientes con CCG diseminado es atribuido en gran parte a la identificación de esquema de quimioterapia. El primer avance en el uso de la quimioterapia para cáncer testicular fue en 1960 que reportó un 30% de respuesta objetiva en hombres que recibieron clorambucil, metotrexato y dactinomicina [46]. Posteriormente se encontró una combinación de Vinblastina, Bleomicina con SLE mayor en 45% de pacientes tratados [47]. La era moderna de la quimioterapia fue a mediados de 1970 y 1980 con la introducción del cisplatino y fue a partir de aquí que se observaron mayores tasas de respuesta, así como incremento en la supervivencia, en comparación con los esquemas estándar como Bleomicina/Vinblastina. [2, 48]

Posteriormente se encontró que un inhibidor de Topoisomerasa (etoposido) era activo contra estas neoplasias lo que llevó a estudios de investigación a sustituir la vinblastina por etoposido en el régimen inicialmente llamado PVB.[2]

Un estudio aleatorizado comparó BEP vs PBV encontrando que el uso de BEP resultó en incremento en las tasas de respuesta y supervivencia a 2 años igual que el esquema PVB, pero con menor toxicidad, haciendo PVB obsoleto.[49]

La quimioterapia con PBV o BEP resultó en respuesta completa en aproximadamente 80% de los pacientes con carcinoma avanzado y tasa de cura del 70%, sin embargo de 20 a 30% recurrían y morían de la enfermedad. [50]

TRATAMIENTO PARA LOS TUMORES DE BUEN PRONÓSTICO

En este grupo se encuentran pacientes con extraordinaria posibilidad de respuesta completa ante el tratamiento basado en cisplatino, para este grupo en especial, no solo se busca adecuada respuesta al tratamiento, sino también con la menor toxicidad.

Se han intentado varias estrategias:

1. Eliminar la Bleomicina del esquema
2. Reducir el número de ciclos administrados
3. Reducir la dosis
4. Sustitución de Cisplatino (CDDP) por Carboplatino

SUSTITUCION DE BLEOMICINA

*Experiencia en el tratamiento con quimioterapia esquema BEP en el cáncer de testículo
Etapa IIC y III en el Hospital General de México O.D.*

Varios estudios aleatorizados demostraron que 3 ciclos de BEP eran tan eficaces como 4 ciclos de EP con respuestas completas de 97%. [10,11,51]

NUMERO DE CICLOS ADMINISTRADOS Y DOSIS.

En 1995 EL Genitourinary Group Of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) y el Testicular Tumor Working Party Of the Medical Research Council (MRC) iniciaron un estudio prospectivo, aleatorizado, que comparó la equivalencia de 3 ciclos de BEP vs 4 ciclos (3 de BEP y 1 de EP) en 792 pacientes de buen pronóstico. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir el ciclo estandar de 5 días o la misma dosis total en 3 días.[9]

Los pacientes fueron aleatorizados en 4 grupos:

1) 3 ciclos de BEP 3 días (Etopósido 165mg/m² día por 3 días, Cisplatino 50mg/m² d por 2 días, Bleomicina 30mg día semanal 9 semanas)

2) 3 ciclos de BEP 5 días (Etopósido 100mg/m² día por 5 días, Cisplatino 20mg/m² día por 5 días, Bleomicina 30mg día semanal por 9 semanas)

3) 3 ciclos de BEP y 1 de EP 3 días

4) 3 ciclos de BEP y 1 de EP por 5 días

El objetivo principal fue la sobrevida libre de enfermedad y el secundario la sobrevida global. Este estudio mostró que la frecuencia de toxicidades no era diferente en los 2 grupos. Posterior a la quimioterapia las lesiones en retroperitoneo fueron similares en 3 vs 4 ciclos: 49% vs 48%. La respuesta completa fue de 70.8% vs 73.4%. La SLP a 2 años fue de 90.7 % vs 89.1%. No hubo diferencia entre los grupos.

3 vs 5 días: las toxicidades hematológicas fueron semejantes en ambos brazos. La náusea fue más frecuente en pacientes que recibían ciclos de 3 días 7% vs 5%. Las respuesta completa fue de 72.7% vs 71.1%. La SLP a 2 años fue de 89.5% vs 89%.

Se concluyó que 3 ciclos de BEP es suficiente y que la administración en 3 o 5 días no disminuye la efectividad. [9]

Se ha intentado disminuir la dosis de etopósido sin embargo no se ha aceptado debido a la disminución en la efectividad del tratamiento. El intentar sustituir el cisplatino por carboplatino ha sido rechazado debido a que hay varios estudios que se encuentran mayores tasas de recurrencia y disminución en la sobrevida.[11,12]

3 ciclos de BEP se ha convertido en el tratamiento estándar para pacientes de bajo riesgo, de acuerdo a la equivalencia observada contra EP 4 ciclos. Esto fue sustancialmente demostrado en el estudio del Southeastern Cancer Study Group, en donde se encontró que la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad y eran las mismas: 90%. [52]

BEP versus EP:

Debido a la toxicidad pulmonar por bleomicina se realizaron estudios aleatorizados que compararon esquemas EP vs BEP [10]. Estos estudios observaron un resultado inferior con el esquema de EP en comparación con el esquema convencional de BEP o PVB. [53,54]

*Experiencia en el tratamiento con quimioterapia esquema BEP en el cáncer de testículo
Etapa IIC y III en el Hospital General de México O.D.*

El estudio más importante fue el estudio francés que comparó cuatro ciclos de EP vs tres ciclos de BEP en 257 pacientes. Con un seguimiento de 53 meses, la SLE a 4 años fue de 86 % vs 91 % $p = 0.14$, y de mortalidad 12% vs 5% ($p = 0.1$). Aunque el estudio produjo respuesta similar, el estudio fue de bajo poder para el análisis de la sobrevida, y el autor concluyó que tres ciclos de BEP eran el régimen de preferencias para pacientes de bajo riesgo de cáncer de testículo.[53]

Por otra parte cuatro ciclos de EP permanencia como estándar para pacientes de bajo riesgo en el MSKCC, basándose en estudios aleatorizados que demostraron eficacia similar y menos toxicidad comparada con cisplatino, vinblastina, bleomicina, dactinomycin, Ciclofosfamida.[55]

A pesar de los resultados del memorial la mayoría de las instituciones recomiendan tres ciclos de BEP para los pacientes de bajo riesgo. Aunque cuatro ciclos de EP pueden considerarse una buena alternativa para pacientes con alteraciones en la función pulmonar.

Cisplatino versus carboplatino: dado que el carboplatino causa menos náusea, vómito, toxicidad renal, neuropatía periférica y menor toxicidad otica, se ha intentado la sustitución de CDDP por CBP. Sin embargo se asocia con menor sobrevida (97 vs 90%), similares resultados se encontraron con EP vs EC. De esta manera se ha demostrado que CBP tiene menor efectividad que el CDDP y no debe considerarse una terapia estándar. [11, 12]

Existen toxicidades asociadas a los esquemas de quimioterapia. Particularmente neutropenia, fiebre, pérdida del cabello, fatiga, náusea y vómito.

PACIENTES CON CARACTERÍSTICAS DE PRONÓSTICO INTERMEDIO Y MALO

Estos pacientes son aquellos que muestran gran elevación de marcadores tumorales posterior a orquiectomía, o bien que tienen la presencia de un tumor primario en mediastino o metástasis fuera de los pulmones [8]

PRONÓSTICO INTERMEDIO Y MALO:

4 ciclos de BEP permanece el estándar de tratamiento para este tipo de pacientes. Se debe considerar que una disminución en leucocitos no es indicación de disminución de la dosis al menos que en el ciclo previo haya presentado neutropenia febril.

La dosis y el momento del esquema pueden comprometer el potencial curativo de la quimioterapia.

ESQUEMAS BASADOS EN IFOSFAMIDA

La combinación de Ifosfamida con Etoposido o vinblastina pueden dar tasas de respuesta durables en pacientes que tienen recurrencia al tratamiento con 25% a 35%.

Basados en estos resultados, los regimenes basados en Infosfamida han sido explorados como tratamiento de primera línea en pacientes con riesgo intermedio y alto. La eficacia potencial fue evaluada en un estudio multiinstitucional, se dieron 4 ciclos de BEP vs VIP

*Experiencia en el tratamiento con quimioterapia esquema BEP en el cáncer de testículo
Etapa IIC y III en el Hospital General de México O.D.*

(etoposido 75 mg/m², ifosfamida 1.2 g/m², and cisplatino 20 mg/m²), todos administrados durante 5 días cada 21 d. Los resultados fueron: SLP 64% vs 60% y SG 74% vs 71%. La toxicidad G3 fue peor en pacientes que recibían tratamiento con VIP. [13, 14]

Por lo que 4 ciclos de BEP continúan como estándar de tratamiento

VIP se debe considerar de primera línea en pacientes:

- 1.- Con enfermedad pulmonar que contraindique el uso de Bleomicina.
- 2.- Pacientes con gran actividad tumoral pulmonar que requerirán de alguna cirugía extensa posterior del tratamiento de quimioterapia.
- 3.- Pacientes con riesgos intermedio y alto.

Se han realizado estudios fase II en los cuales se han comparado BEP vs POMB/ACE, CISCA-VB , BOP/VIP-B, BOMP/EPI, BOP or C-BOP. Ninguno ha demostrado superioridad sobre esquema BEP.

Como regla general todas las lesiones residuales deben ser operadas y enviar a patología.

Manejo de enfermedad residual

La resección quirúrgica de todos los sitios de enfermedad residual posterior a la QT y la normalización de los marcadores tumorales son parte integral del manejo de los TCG.[2]

Retroperitoneo. Posterior al tratamiento de quimioterapia es posible que las lesiones retroperitoneales residuales tengan alguno de los siguientes componentes necrosis o con fibrosis en el 40 – 50% de los especímenes, teratoma en el 35 – 40% y TCG viable en el 10 – 15%.El estudio de elección para evaluar la enfermedad residual posterior a quimioterapia variara dependiendo la estirpe, en caso del seminoma, el estudio de elección será PET y en caso de No seminoma TAC. Se define una TAC como normal cuando los ganglios linfáticos retroperitoneales son de 1 a 2 cms. El criterio tomográfico por si solo no es de relevancia para distinguir tumor viable o teratoma de necrosis. Se han reportado series en donde puede existir teratoma o TCG viable hasta en un 20% de los casos. En caso de que tumor residual sea teratoma, éste puede no elevar marcadores tumorales y tiene la capacidad de transformación maligna. El tratamiento del retroperitoneo según las guías de la NCCN en tumores no seminomatosos es > 3cm.

RESECCIONES PULMONARES Y MEDIASTINALES

El pulmón es el sitio de metástasis más frecuentes, siempre que sea posible se debe llevar a la resección quirúrgica de las lesiones.

*TRATAMIENTO DE CARCINOMA TESTICULAR
RECURRENTE*

DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE:

La mayoría de los carcinomas que recurren se diagnostican en el tiempo de la vigilancia.

El tratamiento de los pacientes que presentan recurrencia depende de: el tratamiento inicial, de la localización, tiempo e histologías.[14] En General hay tres categorías para los pacientes que requieren tratamiento de salvamento:

a) Hombres cuya recurrencia se diagnosticó durante la vigilancia para etapas clínicas I o pacientes con seminomas que recurrieron después de haber recibido radioterapia. Estos pacientes habitualmente pueden ser curados. Los pacientes con seminomas puros etapa clínica I habitualmente pueden tratarse con radioterapia, mientras una minoría se les otorgará QT de una primera línea con CDDP, pero aquellas con etapas clínicas II A que tienen enfermedad en retroperitoneo y marcadores tumorales negativos son candidatos a disección retroperitoneal.

b) Pacientes con Teratoma creciente: el único tratamiento disponible para este tipo de pacientes es el tratamiento quirúrgico ya que se consideran quimioresistente y radioresistentes.

c) En recurrencias dentro de los primeros 2 años de haber recibido tratamiento con quimioterapia de primera línea. Este tipo de pacientes requieren una terapia de salvamento. Inicialmente la SLE a largo plazo era de 17 a 24% por ciento esto llevó al desarrollo de nuevas combinaciones de quimioterapia y al uso de altas dosis de quimioterapia con apoyo de factores estimulantes de colonias.

Los pacientes que recurrieron durante los dos primeros años pueden ser divididos en 2 grupos de acuerdo a la naturaleza de la respuesta, histología, y el sitio del tumor primario.

La heterogeneidad de este grupo hace difícil comparar la eficacia real de los tratamientos.

Los pacientes que recurren posterior a 2 años del tratamiento habitualmente son de mal pronóstico, sin embargo la tasa de curación es del 50% [15,16], en este grupo de paciente se recomienda la terapia multimodal agresiva, sobretodo quirúrgica, ya que suelen ser resistentes a quimioterapia.

La duración de la respuesta durante los siguientes 4 semanas posterior al tratamiento primario es importante ya que los pacientes que recurren en este tiempo son resistentes a CDDP.[16,17]

Estos pacientes tienen un pronóstico malo y son candidatos para estudios clínicos.

SITIO DE TUMOR PRIMARIO: la recurrencia mediastinal de un tumor no seminomatoso suele ser exitosamente salvado solo en el 10% de los pacientes.

HISTOLOGIA: Pacientes con seminoma recurrente parecen tener mejor pronóstico que aquellos con Tumores no seminomatosos.

DOSIS DE QUIMIOTERAPIA:

La gran mayoría de las recurrencias ocurren en los primeros 2 años. Existen 4 grandes estudios que demuestran la tasa de respuesta en pacientes platino-resistentes. La mayoría de los estudios incorpora Ifosfamida, y cisplatino con un tercer agente.[18-20]

VeIP y TIP

Estos son los 2 regímenes más comunes en el tratamiento de las recurrencias.

VeIP :

- Vinblastina 0.11 mg/kg/d x 2 d
- Ifosfamida 1200 mg/m²/d x 5 d.
- Cisplatino 20 mg/m²/d x 5d.

TIP:

- Paclitaxel 175 - 250 mg/m²/ IC IV 24 hrs.
- Ifosfamida 1500 mg/m²/d x 4d
- Cisplatin 25 mg/m²/d x 4 d.

En aquellos pacientes quienes no recibieron tratamiento basado en etopósido en la primera línea el siguiente régimen es adecuado:

VIP:

- Etoposido 75 mg/m²/d x 5 d.
- Ifosfamida 1.2 g/m²/d x 5 d
- Cisplatino 20 mg/m²/d x 5d

Estos regímenes de salvamento resultan en SLR 35% después de la primera línea de tratamiento.[21,22]

Hay reporte de estudios en donde la tasa de respuesta completa con esquema TIP en pacientes de buen pronóstico con elevación de MT posterior a los 6 meses es del 60% y en pacientes que fueron rescatados de cirugía fue del 70%.

TRATAMIENTO INICIAL PARA LA ENFERMEDAD RECURRENTE:

En estudios contemporáneos que evalúan altas dosis de quimioterapia como tratamiento de primera línea, la mortalidad relacionada con el tratamiento ha sido menor del 5% y la SLE es entre 40 y 70%. [23]

En el estudio llevado por la universidad de Indiana se llegó a la conclusión de que el tratamiento era bien tolerado, sin embargo se presentaron 3 muertes relacionadas con el tratamiento y 3 casos más de leucemia.

Hasta el momento no hay estudios que comparen los esquemas tradicionales de salvamento VeIP o TIP con altas dosis de quimioterapia, los estudios que actualmente han

arrojado resultados positivos es probablemente porque se han excluido a los pacientes de alto riesgo.

FACTORES PRONÓSTICOS EN EL TRATAMIENTO CON ALTAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA:

Las variables relacionadas con disminución en la tasa de curación son las siguientes:

- HGC beta \geq 1000 mIU/mL
- Resistencia a cisplatino
- Tumor mediastinal primario
- Enfermedad progresiva antes de las dosis altas de tratamiento

La elección de los agentes usados en altas dosis depende la institución:

Altas dosis de carboplatino y etopósido administrados con o sin ciclofosfamida e ifosfamida

Otros agentes utilizados en estos regímenes son paclitaxel, cisplatino, tiotepa. Sin embargo no hay un número de ciclos establecido y es necesario realizar estudios aleatorizados.

Se mencionan otros factores relacionados con la tasa de curación, sin embargo no están bien definidos, tal es el ejemplo de células tumorales circulantes.[24]

Enfermedad refractaria. El pronóstico es peor en pacientes en quienes progresan durante el tratamiento de primera línea; sin embargo aún en estos pacientes es posible el salvamento.

Se debe tomar en cuenta que los regímenes que contienen etoposido en altas dosis están relacionadas con incremento significativo en la incidencia de leucemia secundaria.

ENFERMEDAD REFRACTARIA Y RECURRENTE DESPUES DE ALTAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA

Un grupo de pacientes especialmente de mal pronóstico son aquellos que recurren durante el tratamiento de primera línea con platino, en estos pacientes se ha intentado el tratamiento con Gemcitabina, Oxaliplatino y Paclitaxel,[26] llevando a algunos pacientes a tener SLP durables.

Ejemplos de estos regímenes experimentales incluyen:

Gemcitabina+Paclitaxel

*RP 21% RC 7%

*SLE 15 a 25 meses

Gemcitabina+Oxaliplatino

*RP 46%

*RC 32%

Se han intentado otras combinaciones como: Paclitaxel/Gemcitabina/Oxaliplatino. Epirubicina/ Cisplatino.[27,28]

RECURRENCIA TARDÍA:

La mayoría de las recurrencias ocurre durante los 2 primeros años de la vigilancia. La recurrencia que ocurre posterior a éste tiempo se le denomina recurrencia tardía.

Se estima que el porcentaje de recurrencias tardías en CCGNS y Seminoma es del 3.2% y 1.4% respectivamente. Las recurrencias tardías fueron más comunes en el retroperitoneo en la mitad de los casos, seguido de pulmones y mediastino.

Los factores de riesgo para recurrencia tardía incluyen mal pronóstico a su diagnóstico, enfermedad retroperitoneal voluminosa, recurrencia temprana previa.

La mayoría de las recurrencias son malignas aunque el 10 al 20% son teratomas.

Del 30 al 50% son asociadas con marcadores tumorales negativos.

El tratamiento a considerar es quirúrgico en CCGNS.

Las recurrencias tardías de los seminomas pueden ser tratadas de la misma manera como las recurrencias de seminomas de recurrencia temprana.

METÁSTASIS EN SNC

El tratamiento de elección entre estos pacientes es incierto y no hay estudios prospectivos que evalúen este punto.

La quimioterapia sistémica, Radioterapia y cirugía pueden ser útiles dependiendo la circunstancia:

Quimioterapia: la mayoría de los pacientes son tratados de esta manera, en caso de encontrar respuesta completa posterior al tratamiento, el tratamiento que continúa es la observación.

Siempre que sea posible debe evitarse la Radioterapia a holocráneo por las complicaciones tardías. La radioterapia a cerebro puede estar indicada para pacientes con enfermedad más extensa o aquellos con metástasis cerebrales que no responden a quimioterapia sistémica. En algunos estudios se ha combinado la RT con QT sistémica, no es conveniente ya que puede haber un incremento en el daño a materia blanca.

3.-OBJETIVO GENERAL:

Determinar la sobrevida global y tasa de respuesta en pacientes con cáncer germinal de testículo EC IIC a IIIC, tratados con esquema BEP en la unidad de quimioterapia del hospital general de México

Objetivos Secundarios:

Toxicidad

Tratamiento de la enfermedad residual

4.- HIPÓTESIS:

La sobrevida global depende de la Etapa clínica, Estirpe encontrada en el tumor primario así como del número de ciclos otorgados.

5.-JUSTIFICACIÓN:

Es una neoplasia que afecta a la población masculina en etapa reproductiva que aun en etapas avanzadas puede ser curable y su manejo entraña un abordaje multidisciplinario de alta eficiencia.

IV.-MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio retrospectivo observacional.

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con cáncer de testículo que recibieron tratamiento médico en la unidad de quimioterapia del Hospital General de México en el periodo comprendido de Diciembre del 2004 a Junio del 2009. (n=155).

Los pacientes fueron enviados de las unidades de Tumores mixtos del servicio de Oncología o Urología oncológica.

Todos los pacientes tuvieron el diagnóstico de carcinoma testicular por marcadores tumorales, histopatología o ambos. A todos los pacientes se les realizó estadificación por TNMS y estratificación de riesgo.

Se excluyeron pacientes que no tenían la histología germinal, los que aún no habían finalizado tratamiento de primera línea con quimioterapia, que no tuvieran estudios para evaluación de la enfermedad posterior a quimioterapia. Tablas 4 a 7.

V.-RESULTADOS, ANÁLISIS Y DISCUSIÓN:

Entre Diciembre del 2004 y Junio del 2009 155 pacientes fueron diagnosticados con carcinoma germinal de testículo en etapas I (n=34) IIA y IIB (n=8) que no fueron parte de este estudio. 113 pacientes fueron estadificados en EC IIC a IIIC, El análisis fue aplicado a los 59 pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión.

El promedio de edad fue de 28 años (rango de 21-35.5 años). La etapificación se llevó a cabo con los criterios de la AJCC. El porcentaje de presentación: IIC 13.5%, IIIA 16.9%, IIIB 18.6%, IIIC 50.84%. Las histologías fueron 22% seminomas y 77.9% no seminomas; según la estratificación de riesgo seminoma de bajo riesgo 6.8%, de riesgo intermedio 15.3%, no seminoma de bajo riesgo 23.7%, de intermedio 15.3% y alto riesgo 39%. (tabla 7)

El número de ciclos otorgados al total de pacientes fue de 230 en total con promedio de 4 por paciente. El 20% de los pacientes presentaban a su diagnóstico enfermedad retroperitoneal voluminosa en promedio de 25 cm \pm 3 cm, el 40% con 2 o más sitios metastásicos (pulmón, ganglios linfáticos no regionales, hígado y cerebro).

La respuesta fue medida según los criterios del RECIST: Respuesta Completa 55.9% (n=33), 5 de los cuales tuvieron teratoma posterior a cirugía; Respuesta Parcial 28.8% (n=17), Enfermedad Estable 3.3% (n=2) y Progresión de la enfermedad 7% (n=7). (tabla 9). La respuesta por etapas Clínicas se presenta en la tabla 10. A 10 pacientes con tumores no seminomatosos se les realizó Linfadenectomía retroperitoneal de los cuales 5 presentaron Teratoma y 5 necrosis, ninguno presentó tumor viable. De los pacientes con estirpes seminomatosas con tumores retroperitoneales posterior a la quimioterapia, 4 recibieron radioterapia de consolidación.

Las toxicidades más frecuentemente encontradas fueron náusea, neutropenia y vómito (porcentajes en tabla 11). No hubo toxicidades renales graves, solo 1 caso de neurotoxicidad central por Cisplatino. Tampoco fueron reportados toxicidades pulmonares. Ningún paciente falleció a causa de toxicidad por quimioterapia.

Hasta Junio del 2009, de los 59 pacientes evaluados, 11.8% (n=7) fallecieron a causa de la enfermedad, 23%(n=14) abandonaron el seguimiento después de 6 meses de haber finalizado el tratamiento de quimioterapia (12 sin tumor y 2 con tumor), 32% (n=19) continúan sin enfermedad y 32% (n=19) progresaron o recurrieron en los siguientes 6 a 12 meses. Actualmente en Vigilancia sin datos de actividad tumoral son 19 pacientes (32%): 11 tienen EC IIIC, 4 IIC, 2 IIIA y 2 IIIB.

A todos los pacientes que progresaron se les ofreció tratamiento de salvamento. La sobrevida libre de progresión fue en un seguimiento de 2 años en promedio fue de 10 \pm 3 meses, la SG fue de 19.8 meses (tanto en pacientes con enfermedad o sin ella). Se analizó la sobrevida de los pacientes en relación a Etapa, Nivel de marcadores, edad, respuesta y número de ciclos, utilizando para ello el análisis de supervivencia de Kaplan Meyer y la correlación multifactorial, se Mostró que etapa IIC, el nivel bajo e intermedio de los marcadores

*Experiencia en el tratamiento con quimioterapia esquema BEP en el cáncer de testículo
Etapa IIC y III en el Hospital General de México O.D.*

denotados por S1 y S2 y dar más de 5 ciclos de quimioterapia se asocian con mayor sobrevida (gráfica 10-14) con p.190, P.049 y P. 05 respectivamente

VI.-CONCLUSIONES:

Pacientes de buen pronóstico:

Los resultados obtenidos en distintos estudios aleatorizados que incluyen pacientes de buen pronóstico han tenido respuesta completa del 70% al 97%. [52-55] Con Sobrevida libre de progresión a 2 años entre 89 y 93% y SV a 2 años de 97%.

Los resultados obtenidos en nuestra población (n=18, 30%) en sobrevida a 2 años es del 90% que están acorde a lo reportado en la literatura, sin embargo estamos debajo de los reportes mundiales en RC y SLP, esto probablemente debido a que el seguimiento de estos pacientes fue corto y que el 30% (n=6) tenían teratoma como histología predominante en el primario y su probabilidad de respuesta completa disminuye importantemente.

Pronóstico intermedio y malo.

En estos pacientes la SV a 5 años reportada en la literatura es del 48%. SLP de 60%, otro estudio demuestra que la RC fue del 79%, la SLP 83% [8,14,16]. En nuestros pacientes la respuesta completa en los grupos de Pronóstico intermedio y mal pronóstico fue de 64% y 55.9% respectivamente. La SLP a 2a es del 64% y la SG a 2 años es de 47%, que está de acuerdo a lo reportado en los estudios anteriores.

En relación a la sobrevida global de toda la población en EC II y III (n=41) el hecho de que se hayan perdido (11 pacientes, 25% de esta población en particular) y no hay manera de encontrarlos disminuye la eficacia, al quitar esos pacientes, la sobrevida a 2 años es del 59.9% (n=18).

En el actual estudio, se concluye que en cuanto a la toxicidad, es fácilmente manejable, tolerado.

El tratamiento BEP de primera línea es efectivo, adecuadamente tolerado.

Al ser una neoplasia altamente curable, debemos plantear una estrategia para tener mayor control en los pacientes. Evitar al máximo el abandono al tratamiento y vigilancia.

VII. ANEXOS

TABLAS

| TABLA 1: HISTOLOGÍA DE CARCINOMA TESTICULAR | |
|--|--|
| ESTIRPES HISTOLÓGICAS DEL CÁNCER DE TESTÍCULO | |
| TUMORES GERMINALES | TUMORES NO GERMINALES |
| SEMINOMA | DE LOS CORDONES SEXUALES |
| ■ <i>Puro</i> | ■ <i>Tumor de células de Leydig</i> |
| ■ <i>Espermatocítico</i> | ■ <i>Tumor de células de Sertoli</i> |
| ■ <i>Anaplásico</i> | ■ <i>Tumores de células de la granulosa</i> |
| NO SEMINOMA | ■ <i>Gonadoblastoma</i> |
| ■ <i>Senos endodérmicos</i> | TUMORES PARATESTICULARES |
| ■ <i>Coriocarcinoma</i> | ■ <i>Mesotelioma</i> |
| ■ <i>Carcinoma embrionario</i> | ■ <i>Sarcomas de tejidos blandos</i> |
| ■ <i>Teratoma maduro</i> | ■ <i>Adenocarcinoma de la ret testicular</i> |
| ■ <i>Teratoma Inmaduro</i> | MISCELANEOS |
| ■ <i>Teratoma con transformación maligna</i> | ■ <i>Carcinoide</i> |
| | ■ <i>Linfoma</i> |
| | ■ <i>Quistes</i> |
| | METASTASICOS |

| TABLA 2. CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA DE IGCCCG | | |
|--|--|---|
| Pronóstico | Seminoma | No seminoma |
| Pronóstico Bueno | Cualquier HGC Cualquier DHL Sin metástasis no pulmonares Cualquier sitio primario SG: 86% SLP: 82% | AFP < 1,000 HGC < 5,000 DHL < 1.5 x N Ausencia de metástasis no pulmonares Tumor primario en gónadas o en retroperitoneo SG: 5 años 92% SLP: 89% |
| Pronóstico Intermedio | Cualquier HGC Cualquier DHL Metástasis viscerales no pulmonares presentes Cualquier sitio primario SG: 72% SLP: 67% | AFP 1,000 – 10,000 HGC 5,000 – 50,000 DHL 1.5 – 10 x N Ausencia de metástasis no pulmonares Tumor primario en gónadas o en retroperitoneo SG: 80% SLP 75% |
| Pronóstico Malo | No existe | Tumor primario en mediastino Metástasis no pulmonares presentes (hueso, cerebro, hígado) AFP > 10,000 HGC > 50,000 DHL > 10 x N SG: 48% SLP: 41% |

| TABLA 3. RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO: RESUMEN | |
|--|---|
| RECURRENCIA | RECOMENDACIÓN |
| No seminoma EC I posterior a Vigilancia: o Seminoma EC I posterior a RT | <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Quimioterapia basada en cisplatino a dosis estándar o</i> ■ <i>Linfadenectomía retroperitoneal seguida de quimioterapia.</i> |
| Recurrencia en los primeros 2 años del tratamiento con quimioterapia | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Quimioterapia sistémica</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>VeIP o TIP</i> Los que no han recibido etoposido 2. <i>VIP</i> • <i>En caso de no seminomatoso cirugía a los sitios residuales o recurrentes</i> |
| Recurrencia a las 4 semanas de finalizar tratamiento de quimioterapia | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Terapia sistémica agresiva con altas dosis de quimioterapia.</i> |
| Recurrencia tardía | <ul style="list-style-type: none"> • <i>No seminomas:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Tratamiento quirúrgico y quimioterapia</i> • <i>SEMINOMAS</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Quimioterapia sistémica</i> |
| METÁSTASIS EN SNC | <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Quimioterapia sistémica</i> |

TABLA 4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- **Diagnóstico de cáncer de testículo por histopatología o marcadores tumorales**
- **Tratados con quimioterapia**
- **Sin historia de carcinoma de cualquier otro tipo previa**
- **Sin tratamiento con quimioterapia por otro motivo previo**
- **Estadificado por TNM**
- **EC IIC a IIC**
- **Que presentaran marcadores tumorales pre y post quimioterapia**
- **Cuenta con expediente clínico**
- **Esquema BEP de primera línea**

*Experiencia en el tratamiento con quimioterapia esquema BEP en el cáncer de testículo
Etapa IIC y III en el Hospital General de México O.D.*

TABLA 5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- **Histologías distintas a carcinomas germinales**
- **Etapas clínicas I hasta IIB**
- **Sin estudios extensión que corroboraran respuesta al Tratamiento.**

| TAB 6. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE PACIENTES | | | |
|--|----------------------------|--------------|------------|
| | NO SEMINOMA (n) | SEMINOMA (n) | PORCENTAJE |
| EDAD | | | |
| < de 20 | 10 | 0 | |
| de 21 a 25 | 14 | 0 | |
| de 26 a 30 | 10 | 7 | |
| de 31a 35 | 9 | 4 | |
| > de 36 | 3 | 3 | |
| SITIO PRIMARIO | | | |
| TESTÍCULO | 38 | 11 | 83.05% |
| RETROPERITONEO | 2 | 1 | 5.0% |
| MEDIASTINO | 2 | 2 | 6.7% |
| HISTOLOGÍA | | | |
| TERATOMA | 5 | | 8.4% |
| MIXTO | 38 (20 con teratoma > 50%) | | 66.1% |
| SENOS ENDODERMICOS | 2 | | 1.5% |
| CARCINO EMBRIONARIO | 1 | | 1.9% |
| SEMINOMA PURO | 13 | | 22% |
| NÚMERO DE SITIOS METASTASICOS AFECTADOS | | | |
| 1 | 11 | 5 | |
| 2 | 16 | 3 | |
| >3 | 5 | 1 | |

*Experiencia en el tratamiento con quimioterapia esquema BEP en el cáncer de testículo
Etapa IIC y III en el Hospital General de México O.D.*

| TABLA 7. ESTADIFICACIÓN POR TNM Y PRONÓSTICO, SITIOS METASTASICOS | | | |
|---|-----------------|--------------|--------|
| | NO SEMINOMA (n) | SEMINOMA (n) | % |
| ETAPA CLINICA | | | |
| IIC | 6 | 2 | 13.55% |
| IIIA | 7 | 3 | 16.9% |
| IIIB | 9 | 2 | 18.6% |
| IIIC | 24 | 6 | 51.8% |
| PRONÓSTICO | | | |
| MALO | 30 | | |
| INTERMEDIO | 9 | 9 | |
| BUENO | 7 | 4 | |
| SITIO DE METÁSTASIS | | | |
| PULMÓN | 17 | 3 | |
| MEDIASTINO | | 1 | |
| HIGADO | 7 | | |
| CEREBRO | 2 | | |
| GANGLIOS SCV | 6 | 3 | |
| GANGLIOS INGUINALES | 8 | 1 | |

| Tabla 8. ESTADO ACTUAL | | |
|---------------------------|-----------|-------|
| ESTADO | PACIENTES | % |
| VIVO SIN TUMOR | 19 | 32.20 |
| VIVO CON TUMOR | 19 | 32.20 |
| MUERTO | 7 | 11.86 |
| SIN TUMOR DEJO DE ASISTIR | 12 | 20.33 |
| CON TUMOR DEJO DE ASISTIR | 2 | 3.38 |
| Total | 59 | 100 |

*Experiencia en el tratamiento con quimioterapia esquema BEP en el cáncer de testículo
Etapa IIC y III en el Hospital General de México O.D.*

| TABLA 9. RESPUESTA POR REGIST | | |
|-------------------------------|---------------|-------|
| RESUESTA | PACIENTES (n) | % |
| EE | 2 | 3.38 |
| PE | 7 | 11.86 |
| RC | 33 | 55.93 |
| RP | 17 | 28.81 |
| Total | 59 | 100 |

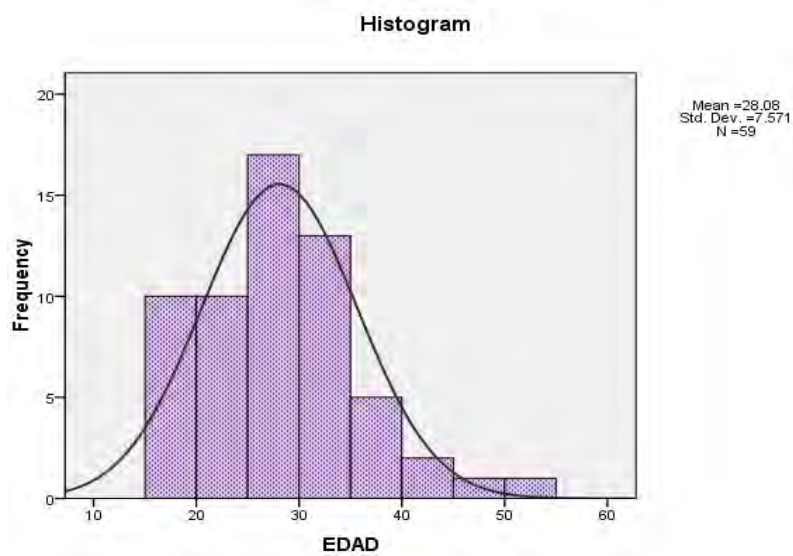
| TABLA 10. RESPUESTA TUMORAL POR ETAPA CLINICA | | | | | | | | | | | | |
|---|----|---|-------|----|---|-------|----|---|-------|----|---|-------|
| EC | RC | | | RP | | | EE | | | PE | | |
| | NS | S | TOTAL | NS | S | TOTAL | NS | S | TOTAL | NS | S | TOTAL |
| IIC | 3 | 2 | 5 | 2 | | 2 | 1 | | 1 | | | |
| IIIA | 2 | 1 | 3 | 5 | | 5 | | | | 1 | 1 | 2 |
| IIIB | 5 | 1 | 6 | 3 | | 3 | | | | 1 | 1 | 2 |
| IIIC | 13 | 6 | 19 | 7 | | 7 | 1 | | 1 | 3 | | 3 |

RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial ,EE: enfermedad estable , PE progresión de la enfermedad; NS no seminoma; S seminoma, EC etapa clínica

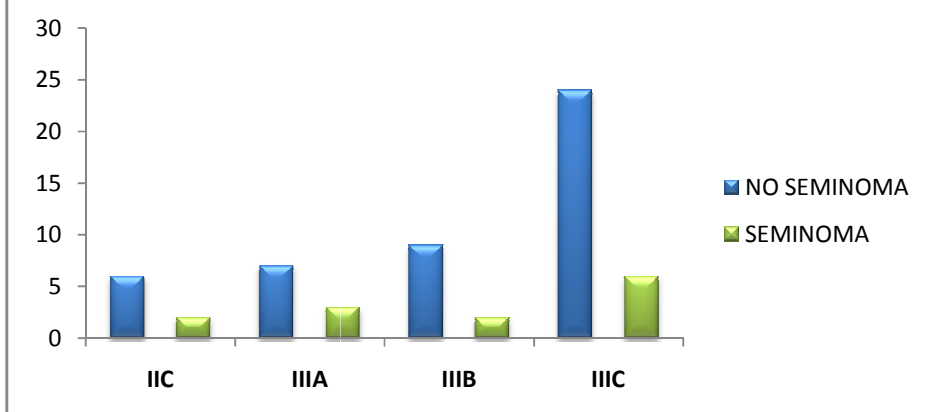
| Tabla 11. TOXICIDADES POR QUIMIOTERAPIA | | | | | |
|---|------|------|------|-----|--------|
| TOXICIDAD | G1 | G2 | G3 | G4 | MUERTE |
| NAUSEA | 20% | 22% | 1.9% | 0% | 0% |
| NEUTROPENIA | 5.5% | 2.7% | 16% | 27% | |
| VOMITO | 15% | | | | |
| NEUROTOXICIDAD CENTRAL | 1% | | | | |

GRÁFICOS

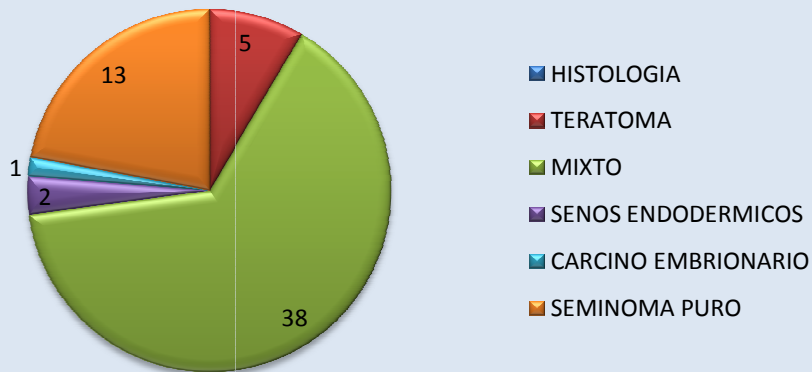
GRÁFICA 1: EDAD PROMEDIO



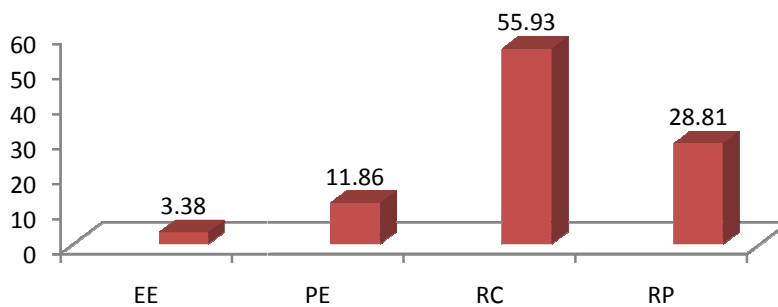
GRÁFICA 2. ETAPA CLÍNICA SEGÚN HISTOLOGÍA

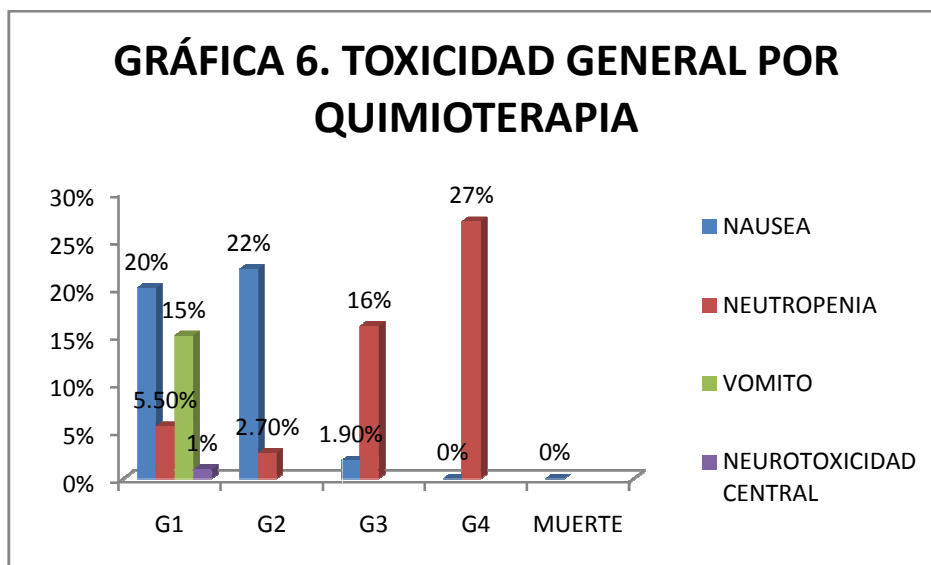
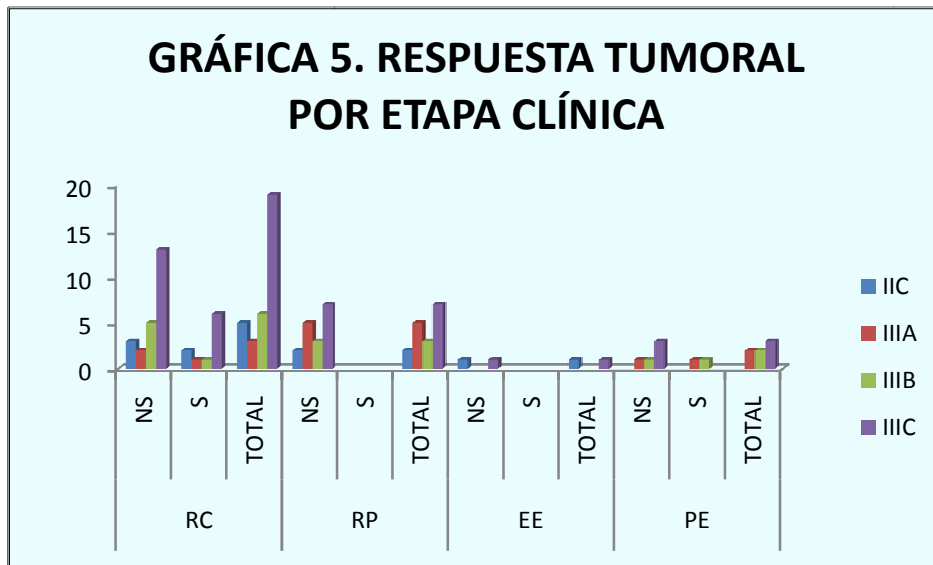


GRÁFICA 3. HISTOLOGÍA

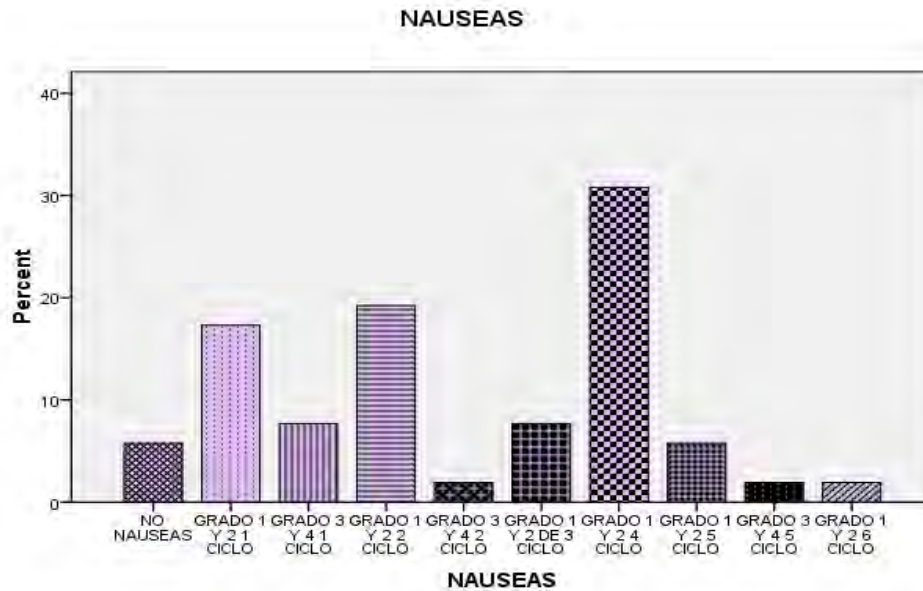


GRÁFICA 4. PORCENTAJE DE RESPUESTA TUMORAL POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA

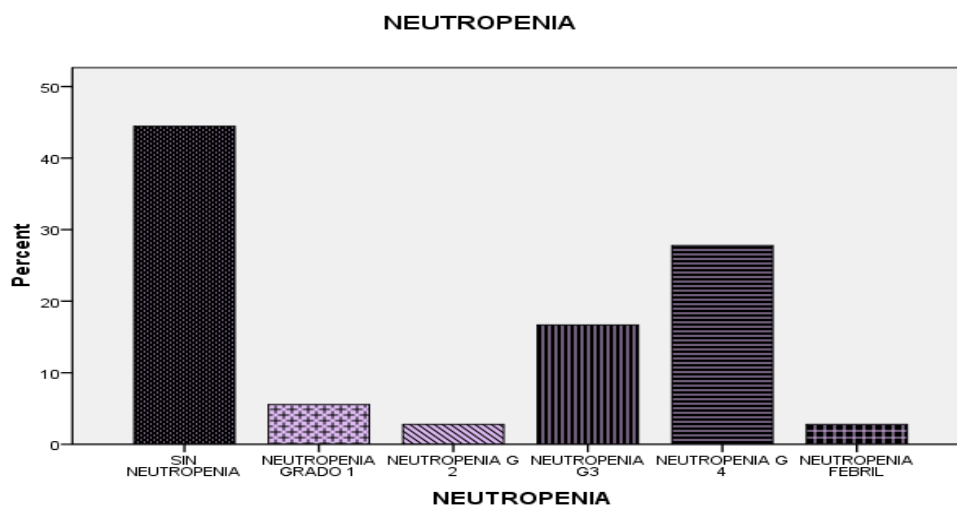




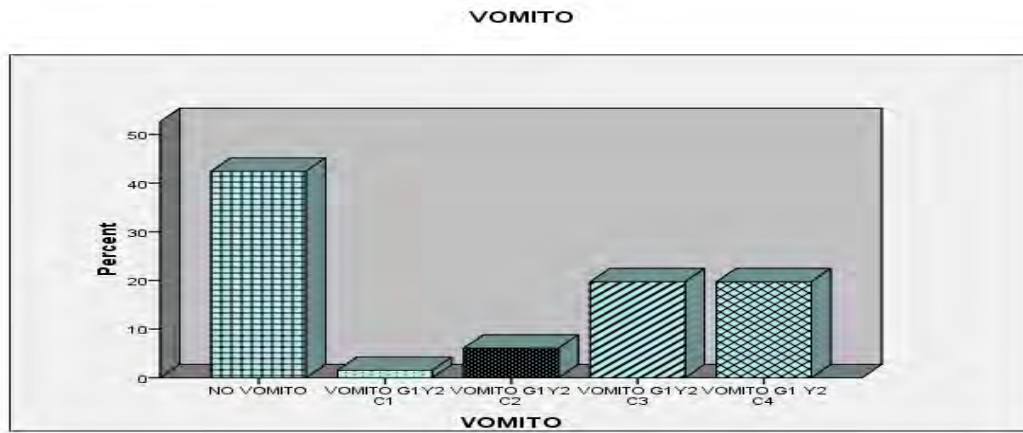
GRÁFICA 7. TOXICIDAD POR NAUSEA EN CADA CICLO



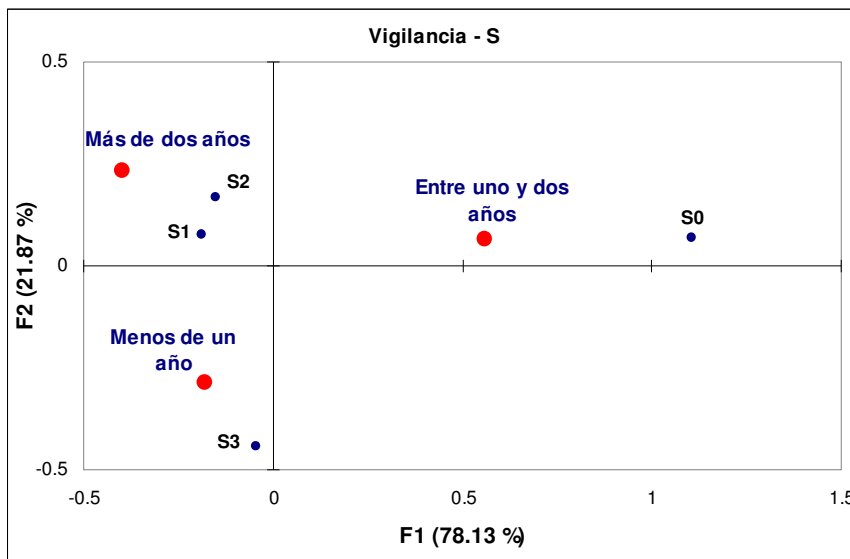
GRÁFICA 8. TOXICIDAD POR NEUTROPENIA SEGÚN GRADOS DE LA OMS



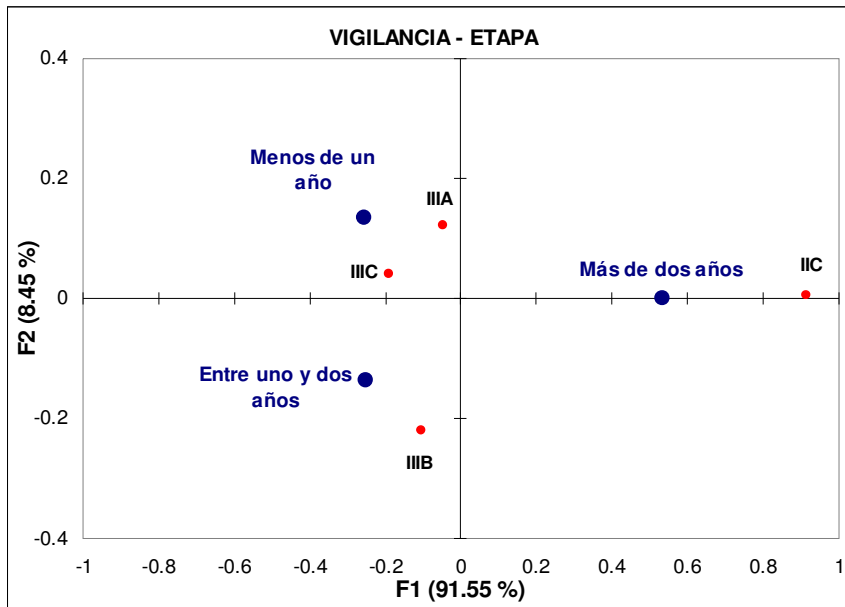
GRÁFICA 9. TOXICIDAD POR VÓMITO SEGÚN GRADOS DE LA OMS



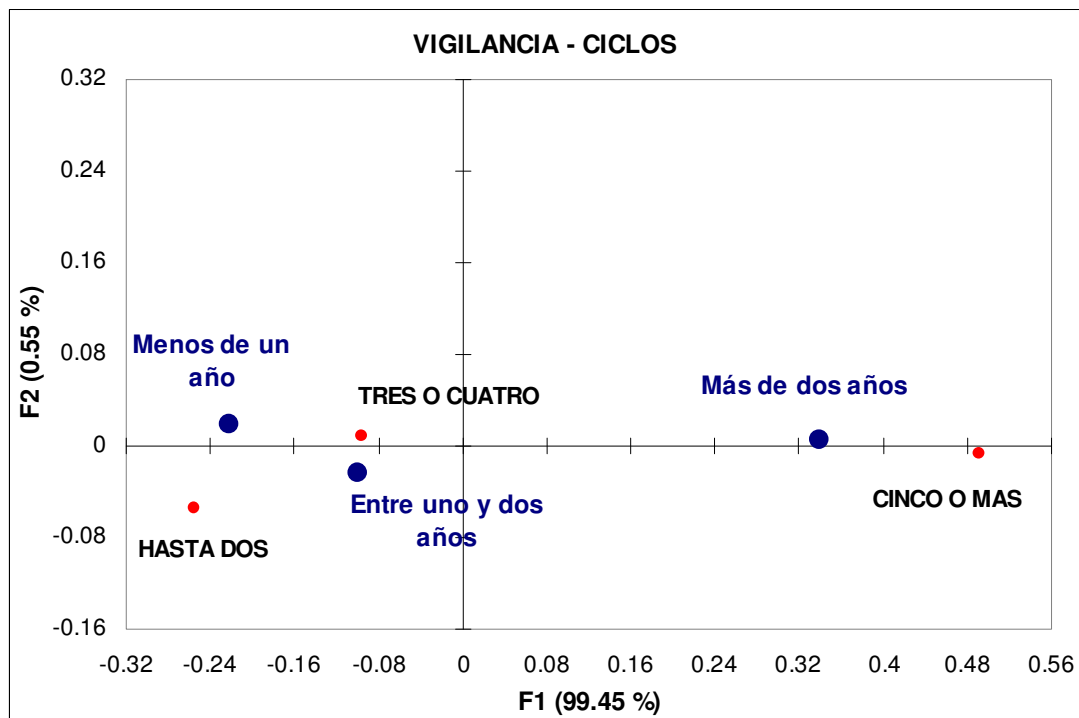
GRÁFICA 10. CORELACIÓN DE SOBREVIDA-NIVEL DE S.



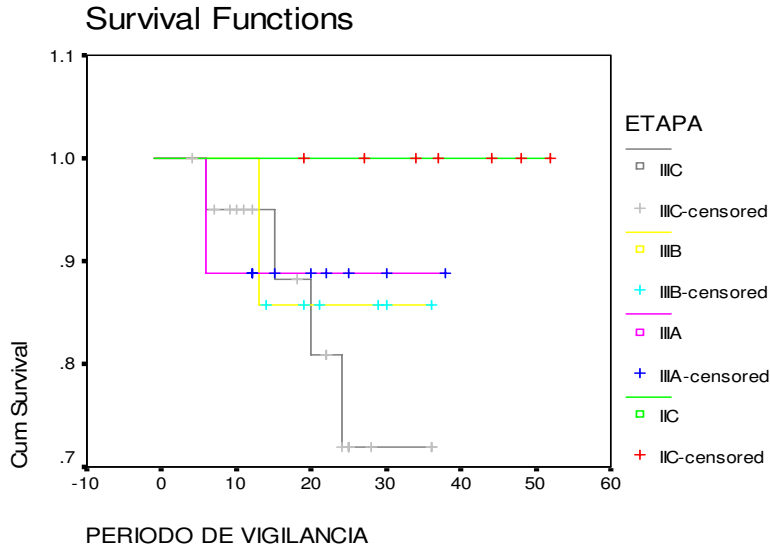
GRÁFICA 11. CORELACION DE SV-EC



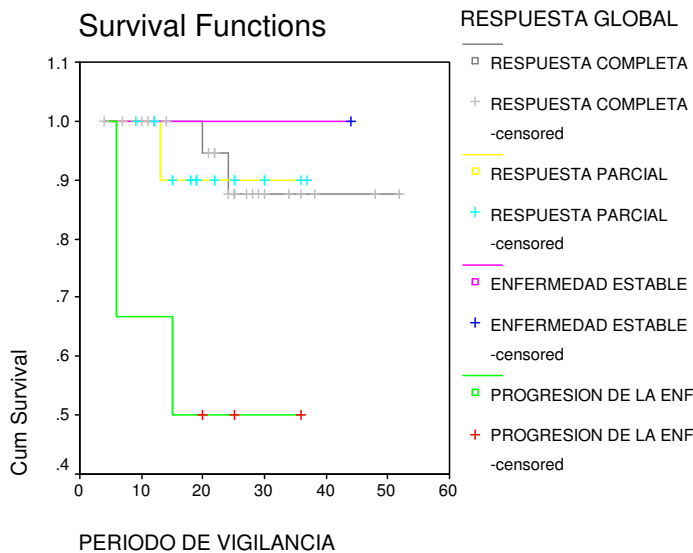
GRÁFICA 12. CORRELACION DE SV- CICLOS APLICADOS



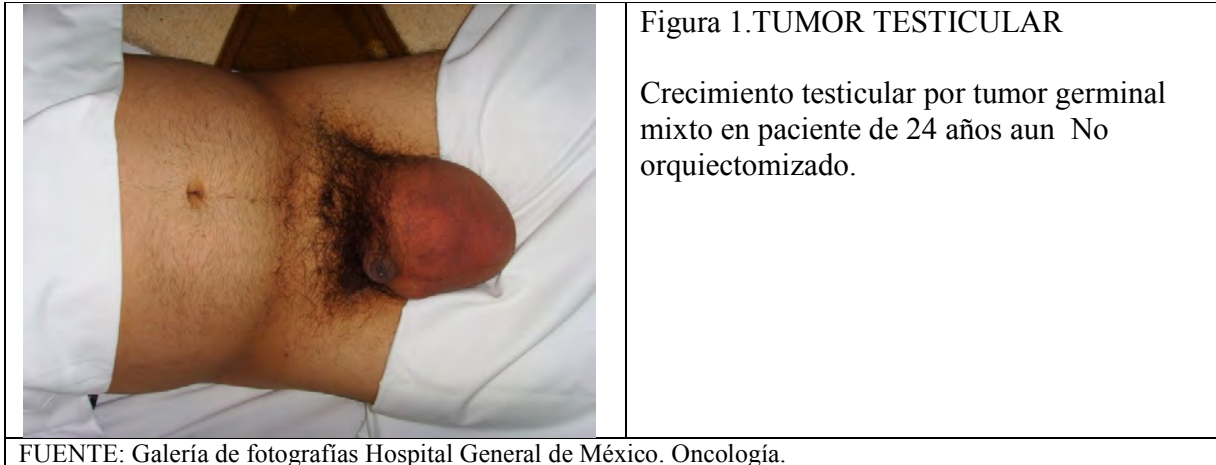
GRÁFICA 13. SOBREVIDA POR ETAPA CLINICA



GRÁFICA 14. SOBREVIDA POR RESPUESTA TUMORAL A QUIMIOTERAPIA



FIGURAS



FUENTE: Galería de fotografías Hospital General de México. Oncología.

Figura 2: PRESENTACIÓN CLINICA Y RADIOLOGICA DE METÁSTASIS POR CARCINOMA TESTICULAR

- a) Metástasis ganglionares no regionales por un teratoma maduro, ulcerado
- b) Metástasis pulmonares múltiples por carcinoma de germinal de testículo
- c) Metástasis en tejidos blandos



a)

*Experiencia en el tratamiento con quimioterapia esquema BEP en el cáncer de testículo
Etapa IIC y III en el Hospital General de México O.D.*



b)



c)

FUENTE: Galería de fotografías Hospital General de México. Oncología.

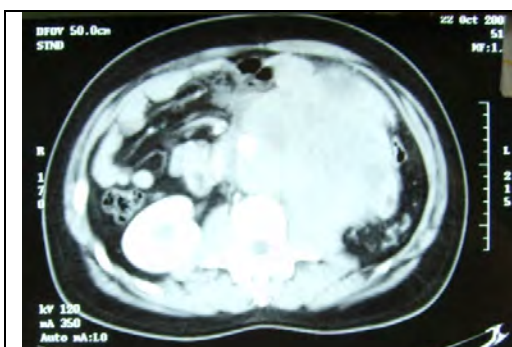


Figura 3. GANGLIOS LINFATICOS RETROPERITONEALES.

Tomografía de abdomen que muestra ganglios en el retroperitoneo de 15 cm.
En TNM: N3

FUENTE: Galería de fotografías hospital General de México. Oncología.



Figura 4: ULTRASONIDO TESTICULO

Se muestran imágenes quísticas, lobuladas, en relación a tumor testicular.

FUENTE: Galería de fotografías Hospital General de México. Oncología.

GUIAS DE TRATAMIENTO DE LA NCCN. (29)

FIGURA 5. GUIA DE MANEJO DE CANCER TESTICULAR SEMINOMA

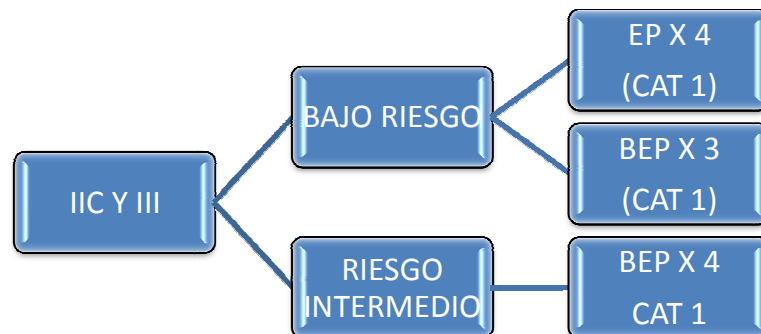


FIGURA 6. GUIA DE MANEJO DE CANCER TESTICULAR NO SEMINOMA

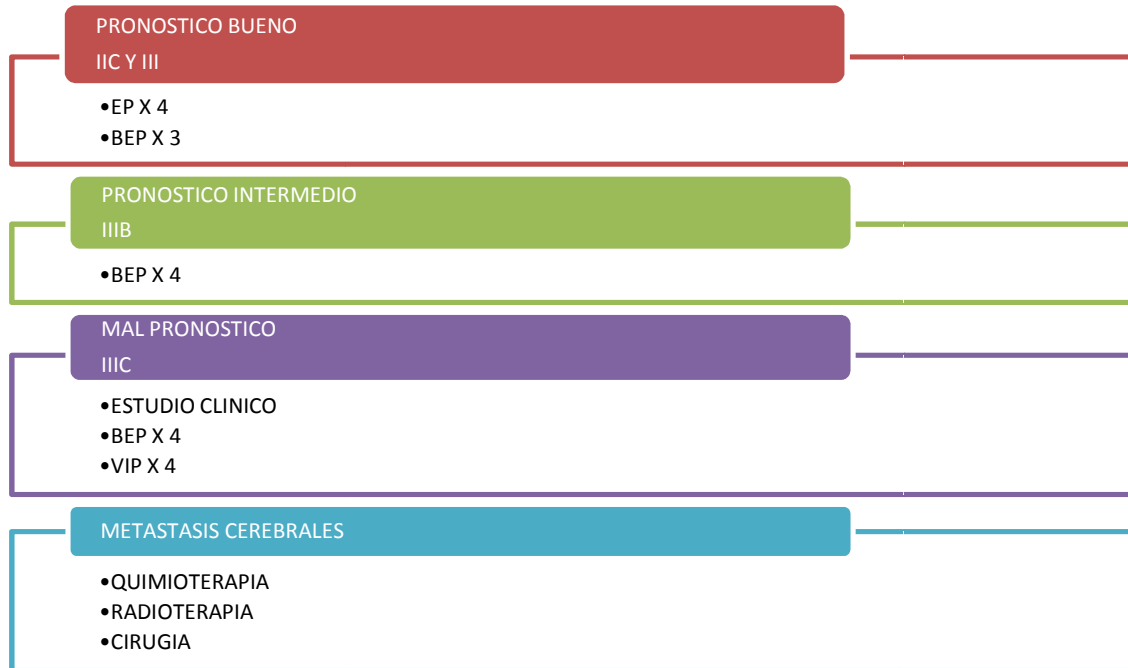
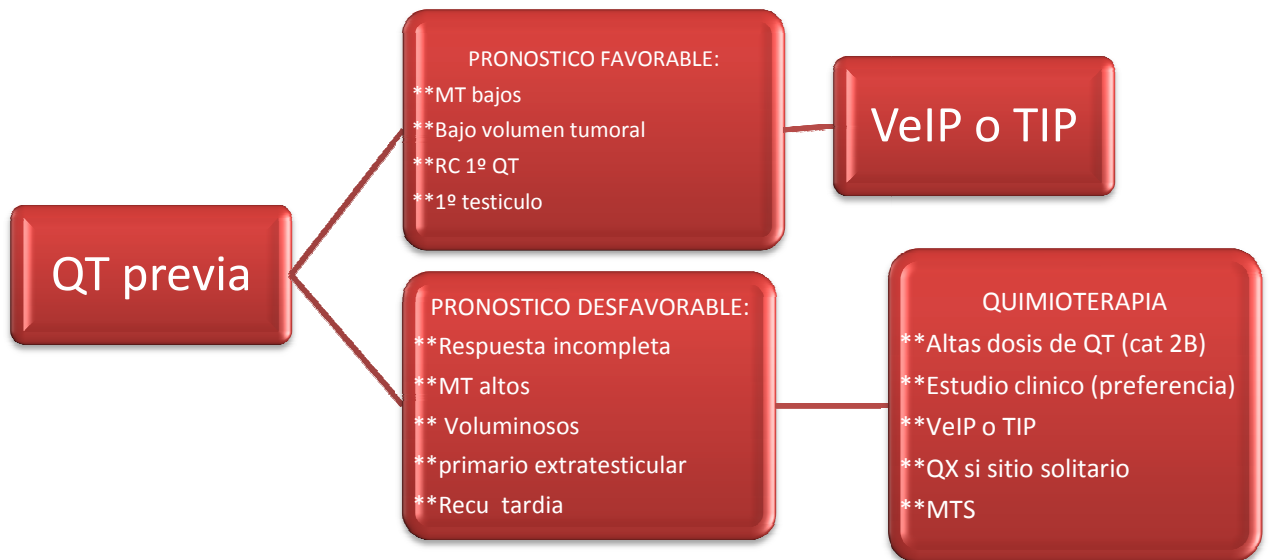


FIGURA 7. GUIA DE MANEJO CANCER TESTICULAR RECURRENTE NO SEMINOMATOSO



VIII.-BIBLIOGRAFIA:

1. Ries, LA, Eisner, MP, Kosary, CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001, National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2004.
2. DeVita, Vincent T. Et Al. Cancer: Principles vs practice of oncology, 8th edition, 2008 Lippincott William wilkins
3. McGlynn, KA, Devesa, SS, Sigurdson, AJ, et al. Trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. Cancer 2003; 97:63.
4. Batata, MA, Chu, FC, Hilaris, BS, et al. Testicular cancer in cryptorchids. Cancer 1982; 49:1023.
5. Rogers, E, Teahan, S, Gallagher, H, et al. The role of orchietomy in the management of postpubertal cryptorchidism. J Urol 1998; 159:851.
6. Benson, CB. The role of ultrasound in diagnosis and staging of testicular cancer. Semin Urol 1988; 6:189.
7. de Wit, M, Hartmann, M, Kotzerke, J, et al. [18F]-FDG-PET in clinical stage I and II non-seminomatous germ cell tumors: first results of the German multicenter trial (abstract). J Clin Oncol 2005; 23:379s
8. International Germ Cell Cancer collaborative group. International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor- based staging system for metastatic Germ Cell Cancer. J Clin Oncol 15: 594-603, 1997
9. Ronald de Wit, Trevor Roberts, Pieter et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, Etoposide and Cisplatin Chemotherapy and 3 or 5 day schedule in good prognosis Germ Cell Cancer: A Randomized Study Of the European Organization for Research and treatment of cancer genitourinary tract cancer cooperative Group and the medical research council. J Clin Oncol 19: 1629-1640. 2001
10. Ronald de Wit, Stoter Gerry et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good prognosis testicular noseninoma: A randomized study of EORTCCG. J Clin Oncol. 15: 1837-1843. 1997
11. Dean B Bajorin, Michael F Sarosdy et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin vs etoposide and carboplatin in patients with good risk germ cell tumor: a multiinstitutional study. J Clin Oncol 11: 598-606. 1993
12. Horwich, A, Sleijfer, DT, Fossa, SD, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. J Clin Oncol 1997; 15:1844.
13. Nichols, CR, Catalano, PJ, Crawford, ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B study. J Clin Oncol 1998; 16:1287.
14. de Wit, R, Stoter, G, Sleijfer, Dt, et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized

- study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer* 1998; 78:828.
15. Ronnen, EA, Kondagunta, GV, Bacik, J, et al. Incidence of late-relapse germ cell tumor and outcome to salvage chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:6999.
 16. Beyer, J, Kramar, A, Mandanas, R, et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* 1996; 14:2638.
 17. Einhorn, LH, Williams, SD, Chamness, A, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007; 357:340.
 18. Bokemeyer, C, Gerl, A, Schoffski, P, et al. Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:512.
 19. Motzer, RJ, Bajorin, DF, Schwartz, LH, et al. Phase II trial of paclitaxel shows antitumor activity in patients with previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1994; 12:2277.
 20. Mead, GM, Cullen, MH, Huddart, R, et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. *Br J Cancer* 2005; 93:178.
 21. Pico, JL, Rosti, G, Kramar, A, et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005; 16:1152.
 22. Bhatia, S, Abonour, R, Porcu, P, et al. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:3346.
 23. Bokemeyer, C, Harstrick, A, Beyer, J, et al. The use of dose-intensified chemotherapy in the treatment of metastatic nonseminomatous testicular germ cell tumors. German Testicular Cancer Study Group. *Semin Oncol* 1998; 25:24.
 24. Hildebrandt, M, Rick, O, Salama, A, et al. Detection of germ-cell tumor cells in peripheral blood progenitor cell harvests: impact on clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2000; 6:4641.
 25. Kondagunta, GV, Bacik, J, Sheinfeld, J, et al. Paclitaxel plus Ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25:85.
 26. Hinton, S, Catalano, P, Einhorn, LH, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002; 20:1859.
 27. Einhorn, LH, Brames, MJ, Juliar, B, Williams, SD. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. *J Clin Oncol* 2007; 25:513.
 28. Pectasides, D, Pectasides, M, Farmakis, D, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Ann Oncol* 2004; 15:493.
 29. Guías de práctica clínica NCCN 2009
 30. Scott B Saxman, David Finch, et al. Long Term Follow up a phase III study of 3 vs 4 cycles of BEP in favorable prognosis. The Indiana University Experience. *J Clin Oncol* 16:702-706. 1998

31. Raman, JD, Nobert, CF, Goldstein, M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol* 2005; 174:1819.
32. <http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/RHNM.htm>
33. Hasle, H, Mellempgaard, A, Nielsen, J, Hansen, J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer* 1995; 71:416.
34. Dieckmann, KP, Rube, C, Henke, RP. Association of Down's syndrome and testicular cancer. *J Urol* 1997; 157:1701.
35. Dieckmann, KP, Pichlmeier, U. The prevalence of familial testicular cancer: an analysis of two patient populations and a review of the literature. *Cancer* 1997; 80:1954.
36. Dong, C, Lonnstedt, I, Hemminki, K. Familial testicular cancer and second primary cancers in testicular cancer patients by histological type. *Eur J Cancer* 2001; 37:1878.
37. Van Echten, J, Oosterhuis, JW, Looijenga, LH, et al. No recurrent structural abnormalities apart from i(12p) in primary germ cell tumors of the adult testis. *Genes Chromosomes Cancer* 1995; 14:133.
38. Benson, CB. The role of ultrasound in diagnosis and staging of testicular cancer. *Semin Urol* 1988; 6:189.
39. Richie, JP, Garnick, MB, Finberg, H. Computerized tomography: how accurate for abdominal staging of testis tumors?. *J Urol* 1982; 127:715.
40. Gels, ME, Hoekstra, HJ, Sleijfer, DT, et al. Detection of recurrence in patients with clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors and consequences for further follow-up: a single-center 10-year experience. *J Clin Oncol* 1995; 13:1188.
41. Marks, L, Shipley, W, Walker, TG, Waltman, AC. Role of lymphangiography in staging testicular seminoma. *Urology* 1991; 38:264.
42. Schultz-Lampel, D, Bogaert, G, Thuroff, JW, et al. MRI for evaluation of scrotal pathology. *Urol Res* 1991; 19:289.
43. Bower, M, Rustin, GJ. Serum tumor markers and their role in monitoring germ cell cancers of the testis. In: *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*, 2d ed, Vogelzang, NJ, Scardino, PT, Shipley, WU, Coffey, DS (Eds), Lippincott, Williams, and Wilkins, Philadelphia, 2000, p. 931
44. Gerson, R; García E; Figueroa, J; Lázaro, et al. / Chemotherapy in high risk testicular cancer: experience of uro-oncologic group of the Hospital General of México, SS. *Rev. méd. Hosp. Gen. Méx*;56(2):66-74, abr.-jun. 1993.
45. Einhorn, LH. Treatment of testicular cancer: a new and improved model. *J Clin Oncol* 1990; 8:1777.
46. Li, MC, Whitmore, WF Jr, Golbey, R, Grabstald, H. Effects of combined drug therapy on metastatic cancer of the testis. *JAMA* 1960; 174:1291.
47. Saxman, SB, Loehrer, PJ. Overview of initial therapy for metastatic seminoma and nonseminoma. In: *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*, 2nd ed, Vogelzang, NJ, Scardino, PT, Shipley, WU, Coffey, DS (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, New York 2000. p.1010.
48. Einhorn, LH, Donohue, J. Cis-Diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 1977; 87:293

*Experiencia en el tratamiento con quimioterapia esquema BEP en el cáncer de testículo
Etapa IIC y III en el Hospital General de México O.D.*

49. Peckham, MJ, Barrett, A, Liew, KH, et al. The treatment of metastatic germ-cell testicular tumours with bleomycin, etoposide and cis-platin (BEP). *Br J Cancer* 1983; 47:613
50. Williams, SD, Birch, R, Einhorn, LH, et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987; 316:1435.
51. Einhorn, LH, Williams, SD, Loehrer, PJ, et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol* 1989; 7:387
52. Saxman, SB, Finch, D, Gonin, R, Einhorn, LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. *J Clin Oncol* 1998; 16:702.
53. Culine, S, Kerbrat, P, Kramar, A, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol* 2007; 18:917.
54. Levi, JA, Raghavan, D, Harvey, V, et al. The importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis germ cell carcinoma. Australasian Germ Cell Trial Group. *J Clin Oncol* 1993; 11:1300.
55. Bosl, GJ, Geller, NL, Bajorin, D, et al. A randomized trial of etoposide + cisplatin versus vinblastine + bleomycin + cisplatin + cyclophosphamide + dactinomycin in patients with good-prognosis germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1988; 6:1231