

TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO DE LAS NEOPLASIAS GERMINALES DEL TESTICULO. NUESTRA EXPERIENCIA

Dr. Bottelli, Hugo J. A. - Dra. de la Torre, Marcela - Dr. Ghirlanda, Juan M.
Dr. Mazza, Osvaldo N. - Dr. Coimbra, Franz

Resumen

Entre febrero de 1976 y de 1981 fueron tratados con quimioterapia 31 tumores germinales del testículo: 9 seminomas, 19 no seminomas y 3 tumores mixtos.

Para evaluar la extensión de la afección se empleó la clasificación de Skinner. Según la misma, 8 enfermos estaban en estadio I, 17 en estadio II y 6 en estadio III.

Los carcinomas no seminomatosos fueron tratados con el plan VB-3 (vinblastina + bleomicina en infusión) y los seminomas con el plan CO (ciclofosfamida + oncovin).

Se obtuvieron 80 % (25/31) remisiones completas, con 77 % (17/22) en los no seminomas y mixtos y 89 % (8/9) en los seminomas.

Entre los no seminomas los estadios I lograron 100 % (7/7) de remisiones completas, los estadios II 75 % (9/12) y los III 33 % (1/3).

En los seminomas observamos remisiones completas en 100 % de los estadios I y II (7/7) y en 67 % de los III (2/3).

La mediana de supervivencia es de 26 meses para los no seminomas y de 42 meses para los seminomas, en los pacientes con remisión completa. La mediana de los fracasos es de 6 meses. Diecisiete enfermos han superado los 2 años y 4 los 5 años de supervivencia.

El tratamiento fue generalmente infructuoso en los estadios II_c de los no seminomatosos, pero aumentó considerablemente en número de remisiones completas prolongadas en los estadios II_b.

La toxicidad del VB-3 fue moderada, aunque observamos 3 shocks sépticos fatales. El plan CO fue bien tolerado y se reveló extraordinariamente efectivo para su indicación de rutina en los seminomas.

Las neoplasias germinales del testículo se caracterizan por una gran fracción de crecimiento y un tiempo de duplicación sumamente breve. Son también muy sensibles a la mayoría de los citostáticos.

Si bien estas circunstancias las hacen potencialmente curables, su rápida evolución conspira contra el diagnóstico temprano y las hace particularmente proclives a la recidiva precoz y a la drogaresistencia.

Ello explica la elevada mortalidad de estos tumores cuando el diagnóstico es tardío o cuando el tratamiento es inadecuado. Como contamos actualmente con quimioterapia eficaz para estas afecciones, presentamos nuestra experiencia de los últimos 5 años.

Material y métodos

Entre febrero de 1976 y de 1981 fueron tratados con quimioterapia 31 tumores germinales del testículo. Solamente 2 pacientes de este grupo fueron medicados entre 1973 y 1975.

Se trataron 9 seminomas, 19 no seminomas (12 carcinomas embrionarios y 7 teratomas con carcinoma embrionario) y 3 tumores mixtos (seminoma más carcinoma embrionario). La edad promedio fue de 32 años.

Para evaluar la extensión de la enfermedad se utilizó la clasificación de Skinner, según la cual el estadio I comprende a los casos con localización testicular exclusiva, el estadio II a aquellos con compromiso ganglionar infradiaphragmático (II_a: microscópico; II_b: macroscópico, y II_c: voluminosas masas ganglionares) y estadio III a los pacientes con diseminación supradiaphragmática o visceral.

Según la misma, 8 enfermos estaban en estadio I, 17 en estadio II y 6 en estadio III.

De los 19 no seminomas y 3 mixtos, 18 tuvieron como primer tratamiento orquidectomía y linfadenectomía, mientras que 4 casos pudieron ser solamente orquidectomizados, por presentarse en estadios II_c o III.

De los 9 seminomas, 3 eran ectópicos (2 torácicos y 1 abdominal) y los diagnósticos se efectuaron por toracotomías y laparotomía exploradoras. Los 6 restantes fueron orquidectomizados y 2 linfadenectomizados. En 6 de los 9 casos se realizó cobaltoterapia previa, concomitante o posterior a la quimioterapia.

Los no seminomas y 2 mixtos fueron tratados con el plan VB-3, con la siguiente posología:

Inducción: vinblastina: 0,4 mg/kg/IV repartidos entre los 1º y 2º días de tratamiento; bleomicina: 30 mg/día/IV en goteo continuo de 1.000 ml de dextrosa al 5 % por día, los días 2º, 3º, 4º, 5º y 6º de tratamiento. Estos ciclos se repiten cada 29 días hasta remisión completa.

Mantenimiento: vinblastina: 0,2 mg/kg/IV días 1º; bleomicina: 15 mg/IM días 2º. Ciclos cada 29 días hasta completar los 2 años de tratamiento.

En los casos de fracaso o de recaída, los planes alternativos fueron el plan CO A, el plan PVB, el plan VB-3 + P y el plan CO AP (Tabla I).

Los seminomas y 1 mixto fueron tratados con el plan CO, con la siguiente posología:

Inducción: ciclofosfamida: 1.500 mg/m²/IV día 1º, oncovin: 1,5 mg/m²/IV día 1º. Seis ciclos cada 29 días.

Mantenimiento: ciclofosfamida: 60 mg/m²/oral días 1º a 14º. Ciclos cada 29 días hasta completar los 2 años de tratamiento.

Se denominó remisión completa a la desaparición de toda evidencia de enfermedad, tanto clínica, como radiológica y humoralmente y remisión parcial a toda reducción de la masa tumoral mayor de 50 %.

Para evaluar tales respuestas se efectuaron exámenes clínicos, radiografías del tórax y determinaciones de gonadotropinas coriónicas (HGC) y de alfa-fetoproteína (AFP) mensualmente durante los 2 primeros años y luego cada 2 meses hasta los 5 años.

TABLA I

Planes de quimioterapia para neoplasias germinales del testículo

Plan CO (ciclofosfamida + oncovin): SEMINOMAS.

Inducción:

Ciclofosfamida: 1.500 mg/m²/IV día 1º;

oncovin: 1,5 mg/m²/IV día 1º.

Ciclos cada 29 días, hasta completar 6 ciclos.

Mantenimiento:

Ciclofosfamida: 60 mg/m²/oral/día x 14 días.

Ciclos cada 29 días, hasta completar 18 ciclos.

Plan VB-3 (vinblastina + bleomicina en infusión): NO SEMINOMAS.

Inducción:

Vinblastina: 0,4 mg/kg/IV días 1º y 2º (0,2 mg/kg/día);

bleomicina: 30 mg/día en infusión IV continua con 1.000 ml de dextrosa al 5 %, días 2º al 6º.

Ciclos cada 29 días, hasta remisión completa.

Mantenimiento:

Vinblastina: 0,2 mg/kg/IV/día 1º;

bleomicina: 15 mg/IM/día 2º.

Ciclos cada 29 días, hasta los 2 años.

Plan CO A (ciclofosfamida + oncovin + adriamicina): NO SEMINOMAS.

Ciclofosfamida: 1.000 mg/m²/IV día 1º;

oncovin: 1,5 mg/m²/IV día 1º;

adriamicina: 60 mg/m²/IV día 1º.

Ciclos cada 29 días, hasta completar 2 años.

Al llegar a 450 mg/m² de adriamicina, se la reemplaza por metotrexato a la dosis de 30 mg/m² por ciclo.

Plan VB-3 + P (vinblastina + bleomicina en infusión + platino): NO SEMINOMAS.

Inducción:

Vinblastina } Similar al VB-3.
Bleomicina }

Platino: 120 mg/m²/IV con diuresis inducida por hiperhidratación y manitol, el día 7º de tratamiento, 3 ó 4 ciclos, hasta remisión completa, cada 29 días.

Mantenimiento:

Similar al VB-3.

Plan CO AP (ciclofosfamida + oncovin + adriamicina + platino): NO SEMINOMAS.

Inducción:

Ciclofosfamida: 1.000 mg/m²/IV día 1º;

oncovin: 1,5 mg/m²/IV día 1º;

adriamicina: 60 mg/m²/IV día 1º;

platino: 120 mg/m²/IV día 1º, con diuresis inducida por hidratación y manitol.

3 ó 4 ciclos, hasta remisión completa, cada 29 días.

Mantenimiento:

Ciclos cada 29 días hasta los 2 años, sin platino.

Reemplazar adriamicina como en Plan CO A.

Resultados

No seminomas y tumores mixtos

Sobre 22 pacientes tratados, 17 obtuvieron remisión completa (77 %). Los estadios I remitieron en 100 % (7/7), los II en 75 % (9/12) y los III en 33 % (1/3).

La mediana de sobrevida de los pacientes con remisión completa es actualmente de 26 meses, con 10 que han superado los 2 años y 3 los 5 años de sobrevida.

Observamos 3 recaídas sobre 17 remisiones completas (18 %). Todas se produjeron antes del año de tratamiento. Una de ellas respondió nuevamente en forma completa al cambio de plan quimioterápico y el paciente ha sobrepasado los 5 años sin evidencias de enfermedad.

A los 5 años de evaluación, 13 de los 22 pacientes (59 %) están libres de enfermedad más allá del año de iniciado el tratamiento. Si de esa cifra descontamos los estadios I,

hallaremos que 8 sobre 15 enfermos (53 %) en estadios II y III han superado el año sin evidencias de tumor.

De los 7 pacientes en estadio I, 5 han sobrepasado los 2 años.

De los 12 enfermos en estadio II, los 3 en estadio II_a sobreviven más de 2 años, con 100 % de remisiones completas. Los 4 en estadio II_b exhibieron 75 % (3/4) de respuestas completas, dos de ellas con más de 2 años. De los 5 pacientes en estadio II_c, 3 (60 %) lograron remisión completa, pero solamente uno ha superado los 5 años en esa condición, ya que todos sufrieron recaídas antes del año y sólo uno respondió completamente al cambio de plan quimioterápico.

De los 3 pacientes en estadio III, uno ha superado los 5 años sin evidencias de enfermedad, otro presentó una respuesta parcial y el último un shock séptico a la semana de finalizada la inducción del VB-3.

Con respecto al tipo histológico, respondieron 9/12 carcinomas embrionarios (75 %), 6/7 teratomas con carcinoma embrionario (86 %) y 2/3 tumores mixtos (67 %).

Seminomas

Sobre 9 tratados, 8 obtuvieron remisión completa (89 %). El paciente en estadio I y los enfermos en estadio II respondieron en 100 % (6/6), mientras que los estadios III lo hicieron en 67 % (2/3).

La mediana de sobrevida es actualmente de 42 meses, con 7 pacientes que han superado los 2 años en remisión completa.

En los seminomas ortotópicos efectuamos quimioterapia luego de la orquidectomía + linfadenectomía en un estadio I, a posteriori de 2 recidivas poscobaltoterapia en estadios II_b y II_c, luego de orquidectomía en un estadio II_c y concomitantemente con la cobaltoterapia en un estadio II_c. El único caso sin respuesta fue un estadio III con metástasis hepáticas.

En los seminomas ectópicos realizamos quimioterapia luego del diagnóstico en los tres casos. En dos de ellos completamos el tratamiento con cobaltoterapia, a pesar de hallarse ya en remisión completa. Todos se encuentran actualmente sin evidencias de enfermedad.

TABLA II

Datos clínicos, terapéuticos y de sobrevida de los 31 pacientes

Nº	Edad	Histología	Estadio	Cirugía	RXT	Quimioterapia	Remisión	Sobrevida (meses)
1	31	embrionario	I	O + L	no	VB-3	RC	16 +
2	36	terat. + embr.	I	O + L	no	VB-3	RC	75 +
3	30	embrionario	I	O + L	no	VB-3	RC	21 +
4	43	embrionario	I	O + L	no	VB-3	RC	26 +
5	33	embrionario	I	O + L	no	VB-3	RC	6 +
6	38	embrionario	I	O + L	no	VB-3	RC	2
7	32	terat. + embr.	II _a	O + L	no	VB-3	RC	43 +
8	37	terat. + embr.	II _a	O + L	no	VB-3	RC	28 +
9	32	embrionario	II _b	O + L	no	VB-3	RC	25 +
10	16	terat. + embr.	II _b	O + L	no	VB-3	RC	13 +
11	30	embrionario	II _b	O + L	no	VB-3	RC	40 +
12	35	terat. + embr.	II _c	O + L	no	VB-3, CO A	RC	63 +
13	27	terat. + embr.	II _c	O + L	no	VB-3, CO A, PVB	RC	14
14	38	embrionario	II _c	O	no	VB-3	RC	10
15	22	embrionario	II _c	O + L	no	VB-3	RP	4
16	17	terat. + embr.	II _c	O	no	VB-3, CO A	RP	4
17	51	embrionario	II _b	O + L	no	VB-3, VB-3 + P	RP	4
18	23	embrionario	III	O	no	VB-3	RC	66 +
19	31	embrionario	III	O + L	no	VB-3	RP	8
20	20	mixto	I	O + L	no	VB-3	RC	33 +
21	27	mixto	III	O	no	VB-3	F	1
22	31	mixto	II _a	O + L	no	CO	RC	32 +
23	29	seminoma	I	O + L	no	CO	RC	32 +
24	24	seminoma	II _b	O + L	sí/r	CO	RC	42 +
25	27	seminoma	II _c	O	sí/r	CO	RC	48 +
26	52	seminoma	II _c	O	no	CO	RC	24 +
27	29	seminoma	II _c	O	sí/c	CO	RC	86 +
28	34	seminoma	III	O	sí/c	CO	F	11
29	52	seminoma ectópico	II _c	LE	sí/p	CO	RC	14 +
30	45	seminoma ectópico	III	TE	sí/p	CO	RC	52 +
31	27	seminoma ectópico	III	TE	no	CO	RC	32 +

Cirugía: O = Orquidectomía; L = Linfadenectomía; LE = Laparotomía Exploradora; TE = Toracotomía Exploradora

RXT (Radioterapia): sí/r: sí, con recidiva posterior

sí/c: sí, concomitante con la quimioterapia

sí/p: sí, a posteriori de completada la quimioterapia

RC = Remisión Completa; RP = Remisión Parcial; F = Fracaso

Efectos adversos

Plan VB-3. La vinblastina produjo leucopenias, con nadir de 2.000 leucocitos/mm³, a expensas de intensas neutropenias (15-20 % de neutrófilos sobre 2.000 leucocitos/mm³); a ello se debió la existencia de 4 shocks sépticos (20 %), 3 de los cuales fueron fatales. También observamos mialgias, a veces intensas, en la mitad de los casos.

La bleomicina tuvo como acción colateral más importante su toxicidad sobre piel y mucosas, con dermatitis y mucositis. La fiebre fue constante, tanto durante la inducción cuanto durante el mantenimiento. Ningún paciente sufrió trastornos pulmonares. En un caso observamos un cuadro de excitación psicomotriz. Todos los enfermos sufrieron alopecia a posteriori de la inducción, siempre reversible.

Plan CO. Observamos leucopenias asintomáticas, con nadir de 2.000 leucocitos/mm³, náuseas, vómitos y alopecia reversible durante la inducción. El mantenimiento fue notablemente bien tolerado.

Comentario

En 1960, la experiencia de Li, Withmore y Golbey con la asociación de actinomicina D, metotrexate y clorambucil, fue la primera comunicación sobre una combinación quimioterápica capaz de producir respuestas completas en los tumores de células germinales del testículo⁽¹¹⁾ (Tabla III).

TABLA III

Evolución de la quimioterapia de las neoplasias germinales testiculares

Autor - Año	Quimioterapia	Nº de pacientes	Remisiones completas
Li Withmore Golbey	(1960) actinomicina + metotrexate + clorambucil	32	6 (18 %)
MacKenzie	(1966) actinomicina D vs. actinomicina D + metotrexate + clorambucil	154	24 (16 %)
Mendelson Serpick	(1970) ciclofosfamida + oncovin + metotrexate + fluorouracilo	17	5 (29 %)
Jacobs	(1970) ciclofosfamida + actinomicina D + oncovin	58	7 (12 %)
Kennedy	(1970) mitramicina	23	5 (22 %)
Samuels Howe	(1970) vinblastina	21	4 (19 %)
Samuels Johnson Holoje	(1975) vinblastina + bleomicina	23	9 (39 %)
Merrin Takita Weber	(1976) vinblastina + bleomicina + platino + adriamicina + ciclofosfamida + actinomicina D	19	13 (63 %)
Cvitkovic Hayes Golbey	(1977) vinblastina + bleomicina + platino + ciclofosfamida + actinomicina D + adriamicina + clorambucil	26	18 (69 %)
Einhorn Donohue	(1977) platino + vinblastina + bleomicina	50	35 (74 %)

La revisión posterior de MacKenzie demostró que, en realidad, la actividad de la asociación quimioterápica se debía a la actinomicina D y que la misma era escasa.⁽¹²⁾

Posteriores experiencias de Kennedy⁽¹⁰⁾ con la mitramicina y de Samuels⁽¹⁷⁾ con la vinblastina, permitieron demostrar que la quimioterapia con droga única puede inducir remisiones completas en solamente 10 a 20 % de los casos tratados.

La investigación de agentes útiles en estas neoplasias hasta 1970 había permitido constatar que tanto la monoquimioterapia como las combinaciones basadas en un alquilante (clorambucil, ciclofosfamida o mostaza nitrogenada), más un antibiótico (actinomicina D o mitramicina), más un anti-

metabolito (metotrexate), eran de fácil administración, producían modesta toxicidad medular, gastrointestinal, dermatológica, pulmonar o renal, pero sus tasas de remisiones completas eran apenas de 7 a 16 %, tras evaluar un considerable número de pacientes.⁽¹¹⁾

Dado que por las características biológicas de estas neoplasias, los pacientes que alcanzan remisión completa y la mantienen durante 2 años, tienen gran probabilidad de curación definitiva, a partir de 1970 se intensificaron los estudios con combinaciones quimioterápicas que permitiesen lograr un aumento significativo en la tasa de respuestas completas, similar al que ya se había conseguido en las leucemias agudas infantiles y en los linfomas, con patrones citocinéticos similares.⁽⁵⁾

Si bien la comunicación de Mendelson y Serpick,⁽¹⁵⁾ con la asociación de ciclofosfamida, oncovin, metotrexate y fluorouracilo (COMF), mostró algún progreso en esa dirección, es indudable que la revolución terapéutica de los años 1970 a 1975 fue el trabajo de Samuels, Johnson, Holoye y cols., que investigaron la combinación de vinblastina y bleomicina, con sus planes VB-1, VB-2 y especialmente VB-3. Estos programas omiten alquilantes y antimetabolitos, utilizan altas dosis de vinblastina y de bleomicina, tienen una sólida base de investigación básica y clínica, producen severa depresión medular, dermatitis, mucositis y fibrosis pulmonar, pero sistemáticamente son capaces de inducir remisiones completas entre 39 y 57 % de los casos.^(1, 18, 19, 20, 21, 23)

Poco después, en 1976, el grupo del Memorial Hospital de Nueva York con el protocolo VAB I ⁽²³⁾ corroboraba la ineffectividad de la adición de actinomicina D al plan de Samuels y permitía constatar que la utilización de bajas dosis de vinblastina y la administración de bleomicina en forma intermitente, conspiraba contra las premisas fundamentales de la combinación, ya que la tasa de remisiones completas obtenidas fue de solamente 22 %.

Ya Samuels y col. habían remarcado que la posología de la vinblastina no debe ser inferior a 0,4 mg/kg por ciclo y no menor de 30 mg/ciclo en la inducción.⁽²⁰⁾ También habían demostrado que la administración continua de la

bleomicina es superior a su suministro intermitente, en forma estadísticamente significativa.⁽¹⁹⁾

A partir de 1974, la incorporación de cis-platino a la combinación de vinblastina y bleomicina permitió constatar que el régimen de administración era más complicado, que la toxicidad era más severa y que sistemáticamente se obtenían remisiones completas entre 50 y 80 % de los casos.⁽¹⁾

Así por ejemplo, el plan VAB II, con cis-platino, vinblastina a bajas dosis, bleomicina continua y actinomicina D obtuvo 60 % de remisiones completas⁽⁴⁾ y regímenes más complicados como los VAB III y VAB IV,⁽³⁾ con la incorporación de ciclofosfamida, adriamicina y clorambucil, no aumentaron el porcentaje de respuestas completas, con 60 y 50 %, respectivamente.^(1, 7)

Einhorn y Donohue, con la combinación PVB, cis-platino, vinblastina a altas dosis y bleomicina intermitente informan 70 % de remisiones completas,⁽⁶⁾ mientras que Merrin y Samson, con asociaciones que incluyen 6 y 5 drogas, obtienen 56 %, 80 % y 50 % de respuestas completas en sus comunicaciones.^(1, 16)

En resumen, no parece haber diferencia estadísticamente significativa entre los planes con combinación de vinblastina y bleomicina continua con o sin cis-platino, como puede verse por la comparación de los planes VAB II, III y IV con el protocolo VB-3 (Tabla IV).

TABLA IV
Estado actual de la quimioterapia de las neoplasias del testículo

Autor - Año	Quimioterapia	Nº de pacientes	Remisiones completas
Samuels Johnson Holoye (1975)	VLB + BLEO (VB-3)	23	9 (39 %)
Spigel Coltman (1974)	VLB + BLEO (VB-3)	11	5 (45 %)
Samuels Lanzotti Holoye (1977)	VLB + BLEO (VB-3)	92	52 (57 %)
Wittes Yagoda (1976)	VLB + BLEO + D ACT (VAB I)	68	15 (22 %)
Cheng Cvitkovic Wittes (1978)	DDP + VLB + BLEO + D ACT (VAB II)	50	30 (60 %)
Cvitkovic Hayes Golbey (1976)	DDP + VLB + BLEO + D ACT + CTX + CLB + ADR (VAB III)	90	54 (60 %)
Golbey (1978)	DDP + VLB + BLEO + D ACT + CTX + CLB + ADR (VAB IV)	48	24 (50 %)
Einhorn Donohue (1977)	DDP + VLB + BLEO (PVB)	47	35 (74 %)
Merrin (1979)	DDP + VLB + BLEO + D ACT + CTX + ADR	30	17 (56 %)
Merrin (1979)	DDP + VLB + BLEO + VCR + D ACT + PRED	40	32 (80 %)
Samson (1979)	DDP + BLEO + VLB + D ACT + CLB	78	39 (50 %)

VLB = Vinblastina; BLEO = Bleomicina; D ACT = Actinomicina D; DDP = Cis-Platino; CTX = Ciclofosfamida; ADR = Adriamicina; CLB = Clorambucil; VCR = Vincristina; PRED = Prednisona

Tampoco parece haberla entre el plan de vinblastina y bleomicina continua y el de vinblastina, bleomicina intermitente y cis-platino, es decir entre VB-3 y PVB.

Sin embargo, no pueden inferirse tales conclusiones, dado que los planes VAB II, III y IV utilizan bajas dosis de vinblastina, mientras que el VB-3 la emplea a dosis altas y mientras el protocolo PVB administra la bleomicina en forma intermitente, el plan VB-3 lo hace de manera continua. Tales variables hacen que los resultados no sean comparables.

La mayoría de las series refieren un porcentaje de recaídas de aproximadamente 15 %, luego de la remisión completa.⁽⁷⁾ En algunos casos es posible inducir nuevamente una respuesta completa, pero ella es, en general, de corta duración y no prolonga demasiado la sobrevida.⁽⁷⁾

El tipo histológico es importante en la predicción de la respuesta, ya que los carcinomas embrionarios responden mejor que los teratomas con carcinoma embrionario (72 % vs. 45 % de remisiones completas, respectivamente). Menor aún es la tasa de respuestas de los coriocarcinomas, de sólo 40 %, y la de los tumores germinales ectópicos, no seminomatosos, de 36 %.⁽¹⁾

Otro factor pronóstico de relevancia para la respuesta es el grado de diseminación y el volumen tumoral. Vemos entonces que los estadios I, II_a, II_b y III con poca masa tumoral, tienen una tasa de remisiones completas de 75 a 100 %, mientras que los estadios II_c y III con gran masa tumoral y los tumores germinales ectópicos, ofrecen un porcentaje de remisiones completas de 10 a 55 %.⁽¹⁾

Nuestra experiencia en tumores germinales no seminomatosos y mixtos, basada en el plan VB-3, es en general coincidente con los resultados de Samuels y col., con 53 % de remisiones completas prolongadas en los estadios II y III.

Como puede verse en el gráfico 1, la mitad de los pacientes con remisión completa ha superado los 2 años de sobrevida y en las curvas actuariales de los gráficos 2, 3, 4 y 5 se ratifican los factores pronósticos descritos.

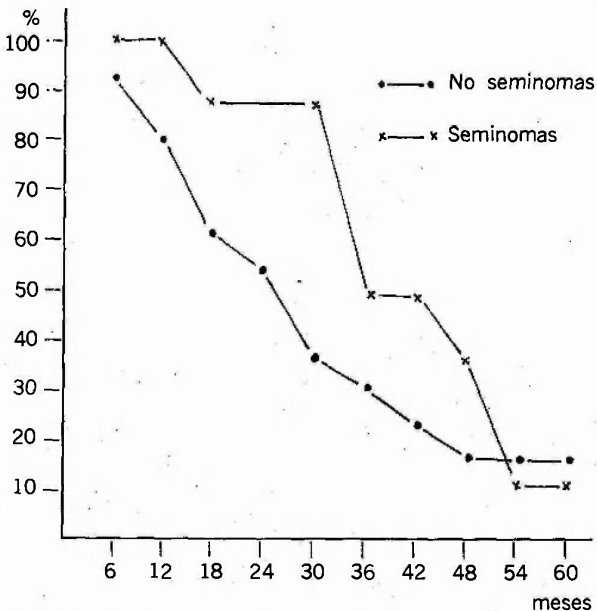


Gráfico 1. Curva de sobrevida de los pacientes con tumores germinales del testículo con remisión completa.

Sobre una sobrevida global a más de 6 años del 62 % (gráfico 2), 75 a 100 % corresponde a los estadios I, II_a y II_b (gráficos 3 y 4), mientras que 20 a 33 % es debida a los estadios II_c y III (gráficos 4 y 5). En consecuencia, también hemos observado que los estadios II_c y III, con gran

masa tumoral, tienen una tasa muy baja de remisiones completas prolongadas.⁽¹⁾

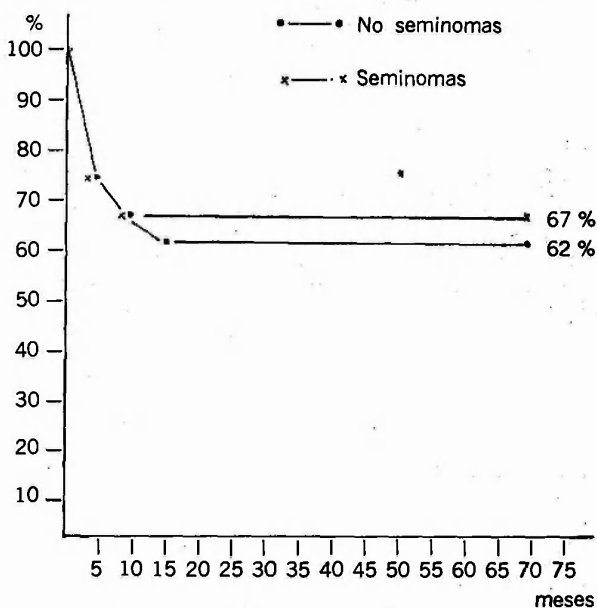


Gráfico 2. Curvas actuariales a 75 meses de los tumores germinales seminomatosos y no seminomatosos. Si bien son similares, ambos grupos no son comparables, ya que casi todos los seminomas son estadios II_c y III, mientras que la tercera parte de los no seminomas son estadios I y II_a.

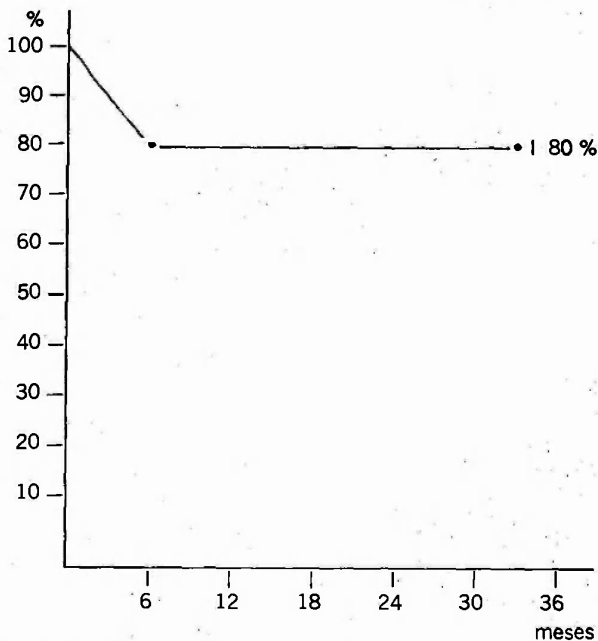


Gráfico 3. Curva actuarial de los estadios I (no seminomas).

Es interesante remarcar que los estadios II_b exhiben una sobrevida actuarial de 75 % a los 5 años. Si tenemos en cuenta que los pacientes en este estadio, tratados con cirugía solamente, presentan una sobrevida a 5 años de 20 a 60 %, ⁽⁷⁾ es aparentemente beneficiosa la adición de quimioterapia a este grupo. Esta actitud terapéutica, rechazada por Einhorn,⁽⁷⁾ ha sido defendida y corroborada por Vugrin

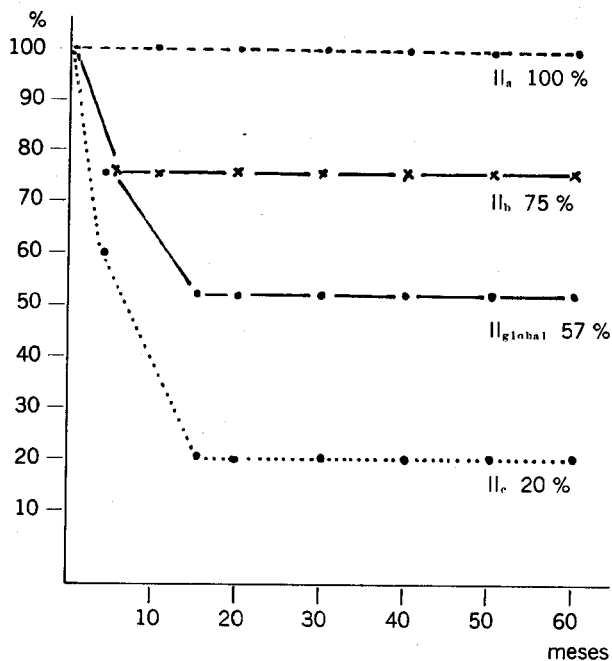


Gráfico 4. Curvas actuariales de los estadios II. Como casi la mitad de los casos eran estadios II_a, la curva actuarial global está muy influida por ellos (no seminomas).

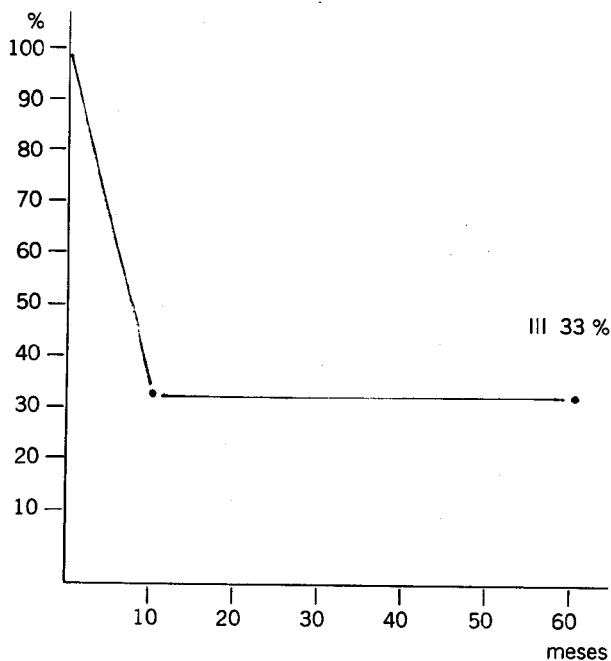


Gráfico 5. Curva actuarial de los estadios III (no seminomas).

y col.,⁽²⁴⁾ quienes han observado que 66 % de los pacientes con estadios II_b tratados con quimioterapia luego de la cirugía, se encuentran en remisión completa luego de 3 años de seguimiento.

Como ocurre habitualmente,⁽⁷⁾ todas las recaídas se produjeron antes del año. Como hecho de excepción,⁽⁷⁾ una de ellas respondió nuevamente al cambio de plan y el paciente ha superado los 5 años en remisión completa.

En los pacientes con marcadores biológicos presentes en el momento del diagnóstico, toda recaída se acompañó de

la elevación de los mismos, y toda remisión, de su descenso, por lo cual su detección es imprescindible.⁽¹⁾

Como alternativa terapéutica para los pacientes que no responden al VB-3 ó que recaen, el plan CO A ha resultado eficaz. Aplicado a 3 pacientes en estadio II_a (2 en recaída y 1 sin respuesta al VB-3), produjo la remisión completa de la recaída ya descrita. También el plan CO AP (Tabla I) se ha demostrado sumamente activo en las recaídas.

No hemos registrado, como la mayoría de los investigadores,^(1, 7, 20) diferencia en el porcentaje de remisiones completas entre los tipos histológicos.

Si bien algunos autores como Merrin^(1, 16) preconizan la cirugía citorrreductora previa a la quimioterapia en los estadios avanzados, nosotros hemos preferido el procedimiento inverso, a la manera de Skinner.⁽⁸⁾ Como no tenemos gran experiencia al respecto (sólo 2 linfadenectomías a posteriori de la quimioterapia en estadios II_b), no podemos abrir juicio al respecto. En ambos casos se encontraron cambios involutivos en la masa tumoral remanente.

Hemos observado como toxicidad más severa la leucopenia inducida por la vinblastina, responsable de tres shocks sépticos fatales y uno reversible. Este último se presentó en un paciente con enfermedad pulmonar avanzada a los 7 días de completada la inducción; evolucionó favorablemente y el enfermo ha superado actualmente los 5 años en remisión completa. Esta evolución confirma la comunicación de Samuels y col.,⁽²⁰⁾ quienes no han registrado muertes por sepsis en los pacientes que alcanzan remisión completa. Creemos que la presentación de sepsis en aproximadamente 20 % de los casos tratados con VB-3, es un riesgo imposible de soslayar y que debe ser asumido en virtud de los beneficios que aporta la quimioterapia. Aconsejamos, en consecuencia, un control estricto de los pacientes y un tratamiento precoz y enérgico si se produce.

En cuanto a la quimioterapia de los seminomas, la mayoría de las informaciones reconocen como agentes útiles a los agentes alquilantes. Así, por ejemplo, el melphalan, el clorambucil y la ciclofosfamida, son capaces de producir remisiones completas en 20 a 40 % de los casos.^(1, 13, 22)

Si bien las series con quimioterapia combinada tienen escaso número de pacientes, aparentemente las tasas de respuesta son superiores. Samuels y col.,⁽²⁰⁾ con el plan Bleo-COMF obtienen 36 % de remisiones completas (4/11) y Einhorn, con el plan PVB, 67 % (8/12).

Nuestra tasa de remisiones completas de 89 % (8/9), con 100 % para los estadios I y II y 67 % para los estadios III equiparan al plan CO con los protocolos más agresivos ya mencionados y confirman la efectividad de los alquilantes a altas dosis.

Si tenemos en cuenta además su menor toxicidad, sin riesgos de sepsis por leucopenia ni de nefrotoxicidad por cisplatino, pensamos que constituye un medio terapéutico efectivo y seguro.

Es remarcable que fue capaz de inducir remisiones completas prolongadas en 100 % (3/3) seminomas ectópicos, que son los de peor pronóstico, según todas las referencias consultadas, con 50 a 75 % de remisiones prolongadas mediante la radioterapia.^(2, 6, 7, 14, 20)

Por último, como corolario, creemos importante manifestar que:

- 1º) en los tumores no seminomatosos, la cirugía produce 80 a 100 % de remisiones prolongadas en los estadios I, 60 a 80 % en los estadios II_a, 20 a 60 % en los estadios II_b y ninguna en los II_c y III;⁽⁷⁾
- 2º) en los tumores no seminomatosos tratados con cirugía + quimioterapia, hemos obtenido 80 % de remisiones completas prolongadas en los estadios I, 100 % en los II_a, 75 % en los II_b, 20 % en los II_c y 33 % en los III;
- 3º) en consecuencia es discutible la indicación de quimioterapia en los estadios I, mientras que en los II_a y especialmente en los II_b es de significativo valor como complemento de la cirugía, pues duplica la tasa de remisiones completas prolongadas;⁽²⁴⁾

- 49) la quimioterapia es el único tratamiento que induce remisiones completas prolongadas en los estadios II, y III. El porcentaje de las mismas depende sobre todo del volumen de la masa tumoral, es decir del diagnóstico precoz de la enfermedad;
- 59) la quimioterapia debe ser incluida sistemáticamente en el tratamiento del seminoma, ya que es altamente efectiva y con mínimos trastornos secundarios, con

casi 80 % de remisiones completas prolongadas en estadios II y III, y

- 69) en los tumores no seminomatosos la obtención de una remisión completa de dos años de duración equivale prácticamente a curación de la afección. En los seminomas, en cambio, la evolución es más impredecible, ya que hemos visto recaídas más allá de los dos años de remisión completa.

Bibliografía

- Anderson, T.; Waldmann, T. A.; Javadpour, N., y Glatstein, E.: "Testicular germ-cell neoplasms: Recent advances in diagnosis and therapy". *Ann. Inter. Med.*, 90:373-385, 1979.
- Cox, J. D.: "Primary malignant germinal tumors of the mediastinum". *Cancer*, 36:1162-1168, 1975.
- Cvitkovic, E.; Hayes, D., y Golbey, R. B.: "Primary combination chemotherapy (VAB III) for metastatic or unresectable germ cell tumors". *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 17:296, 1976.
- Cheng, E.; Cvitkovic, E.; Wittes, R. E., y Golbey, R. B.: "Germ cell tumors: VAB II in metastatic testicular cancer". *Cancer*, 42:2162-2168, 1978.
- De Vita, V. T., y Schein, P. S.: "The use of drugs in combination for the treatment of cancer". *N. Engl. J. Med.*, 288:988-1006, 1973.
- Einhorn, L. H., y Donohue, J.: "Cis-Diamminedichloroplatinum, Vinblastine and Bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer". *Ann. Inter. Med.*, 87:293-298, 1977.
- Einhorn, L. H.: "Testicular tumors. Management and treatment". Masson Publishing, USA, 1980.
- Fraley, E. E.: "Tumores del testículo". Edit. Med. Panamericana, 1978.
- Jacobs, E.: "Combination chemotherapy of metastatic testicular germ cells tumors and soft part sarcomas". *Cancer*, 25:324-332, 1970.
- Kennedy, B. J.: "Mithramycin therapy in advanced testicular neoplasms". *Cancer*, 26:755-766, 1970.
- Li, M. C.; Withmore, W. F.; Golbey, R. B., y Grabstad, H.: "Effects of combined drug therapy on metastatic cancer of the testis". *JAMA*, 74:145-153, 1960.
- MacKenzie, A. R.: "Chemotherapy of metastatic testis cancer. Results in 154 patients". *Cancer*, 19:1369-1376, 1966.
- MacKenzie, A. R.: "The chemotherapy of metastatic seminoma". *J. Urol.*, 96:790-793, 1966.
- Martini, N.; Golbey, R. B.; Hadju, S. I.; Withmore, W. F., y Beattie, E.: "Primary mediastinal germ cells tumors". *Cancer*, 33:763-769, 1974.
- Mendelson, D., y Serpick, A. A.: "Combination chemotherapy of testicular tumors". *J. Urol.*, 103:619-623, 1970.
- Merrin, C.; Takita, H.; Weber, R.; Wagsman, Z.; Baugartner, G., y Murphy, G. P.: "Combination radical surgery and multiple sequential chemotherapy for the treatment of advanced carcinoma of the testis (stage III)". *Cancer*, 37:20-29, 1976.
- Samuels, M. L., y Howe, C. D.: "Vinblastine in the management of testicular cancer". *Cancer*, 25:1009-1017, 1970.
- Samuels, M. L.; Johnson, E. E., y Holoye, P. Y.: "Continuous intravenous bleomycin (NSC-125006) therapy with vinblastine (NSC-49842) in stage III testicular neoplasia". *Cancer Chemother. Rep.*, 59:563-570, 1975.
- Samuels, M. L.; Boyle, L. E.; Holoye, P. Y., y col.: "Intermittent vs. continuous infusion bleomycin in testicular cancer". *Proc. AACR-ASCO*, 17:98, 1976.
- Samuels, M. L.; Lanzotti, V. J.; Holoye, P. Y.; Boyle, L. E.; Smith, T. L., y Johnson, D. E.: "Combination chemotherapy in germinal cells tumors". *Cancer Treat. Rev.*, 3:185-204, 1976.
- Samuels, M. L.; Lanzotti, V. J.; Holoye, P. Y., y Howe, C. D.: "Stage III testicular cancer: complete response by substage to velban plus continuous bleomycin infusion (VB-3)". *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 18:146, 1977.
- Snyder, W.; Rodensky, P., y Lieberman, B.: "Regression, relapse, regression of metastatic seminoma by cyclophosphamide". *Cancer Chemother. Rep.*, 41:37, 1964.
- Spigel, S. C., y Coltman, C. A. Jr.: "Vinblastine (NSC-49842) and bleomycin (NSC-125066) therapy for disseminated testicular tumors". *Cancer Chemother. Rep.*, 58:213-216, 1974.
- Vugrin, D.; Withmore, J.; Cvitkovic, E.; Grabstad, H.; Sogani, P.; Barzell, W., y Golbey, R.: "Adjuvant chemotherapeutic combination of vinblastine, actinomycin D, bleomycin and chlorambucil following retroperitoneal lymph node dissection for stage II testis tumor". *Cancer*, 47:840-844, 1981.
- Wittes, R. E.; Yagoda, A.; Silvey, O.; Magill, G. B.; Withmore, W. F.; Krakoff, I. H., y Golbey, R. B.: "Chemotherapy of germ cells tumors of the testis. Induction of remissions with vinblastine, actinomycin D and bleomycin". *Cancer*, 37:637-645, 1976.