

QUIMIOTERAPIA DE ALTAS DOSIS CON TRASPLANTE DE MEDULA OSEA EN CANCER DE TESTICULO

Dr. Jorge Gallardo E. 1
Dra. Beatriz Comparini F. 1
Dr. Manuel Yáñez G. 1
Dr. Miguel Fodor B. 1
Dr. José Minguell U. 2
Dra. B. L. Mirella Fernandez 2
Dr. Tomás Walter 2

1 SECCION ONCOLOGIA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA
HOSPITAL CLINICO JOSE JOAQUIN AGUIRRE,
UNIVERSIDAD DE CHILE.

2 INSTITUTO DE NUTRICION Y TECNOLOGIA DE LOS
ALIMENTOS, UNIVERSIDAD DE CHILE.

INTRODUCCION

El cáncer de células germinales de testículo es el cáncer más frecuente en hombres entre 15 y 34 años, con tasas de incidencias variables que fluctúan, en los países industrializados en alrededor de 2 a 6/100.000 hab. En Chile no se conoce la tasa de incidencia nacional pero se ha informado cifras de 2,08-2,7/100.000 varones, en la VII región¹, en tanto que para Santiago se ha estimado incidencia de 5,0/100.000 hombres². Anualmente mueren en Chile entre 100 y 110 paciente con cáncer testicular³. En los últimos 30 años, en Chile, la tasa de mortalidad por este tumor se ha duplicado⁴.

Los cánceres de células germinales de testículo (CCGT) son uno de los tumores más altamente sensibles a la quimioterapia (QTX) y aproximadamente 70-80% de los pacientes con enfermedad diseminada logran una curación con una QTX combinada basada en Cisplatino. Esto equivale a decir que se necesita una terapia de segunda línea o una estrategia diferente para lograr rescatar al 20-30% de los pacientes fracasan en la QTX primaria.

Factores pronóstico de fracaso en terapia de primera línea

La respuesta a la QTX primaria basada en cisplatino depende fundamentalmente del estadio clínico. Los pacientes con "enfermedad mínima" o "enfermedad moderada", según la clasificación clínica de la Universidad de Indiana, alcanzan en un 85%-95% de los casos, una respuesta completa (RC), en tanto que en "enfermedad avanzada" los resultados son significativamente peores: solo en 45-70% de los pacientes logran alcanzar una RC. Desafortunadamente en los pacientes con "enfermedad mínima o moderada" que han logrado una respuesta completa la recaída ocurre en un 6-8% de los casos, en tanto que en los pacientes con "enfermedad avanzada" el riesgo de recidiva alcanza el 10% o más.

Además de los factores mencionados por la clasificación riesgo de Indiana existen otros elementos capaces de predecir mal pronóstico: localizaciones extragonadal primaria y la presencia de componente histológico de coriocarcinoma⁵, metástasis hepáticas o cerebrales. Los valores de la fracción beta de hormona gonadotropina coriónica (β -HCG) 1.000.000 UI y de Alfa Fetoproteína (AFP) 1.000 son también considerados predictores de alto riesgo de fracaso de la QTX⁶.

Para poder darle una chance de curación al 20-30% de pacientes que no logran sanar con QTX de primera línea se ha trabajado con dos estrategias diferentes:

A: Mejorar los resultados de la "QTX de primera línea" intensificando las dosis en pacientes calificados como "enfermedades avanzada" o de "alto riesgo".

B: Someter a todos los pacientes, incluyendo los pacientes con "enfermedad avanzada" a QTX convencional y sólo en aquellos en los cuales ha habido fracaso de la "QTX de primera línea" continuar con una "QTX de segunda línea"

Quimioterapia de altas dosis como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer testicular "Enfermedad Avanzada"

Tres opciones de intensificación de dosis han sido evaluadas en estos pacientes:

1.- Someter a todos los pacientes de alto riesgo a 3 ciclos de QTX en dosis convencional seguido de una QTX de altas dosis (QTX-AD) con trasplante autólogo de médula ósea. Este modelo ha sido estudiado en un ensayo randomizado del Instituto Gustav-Roussy, Francia: En 114 pacientes con CCGT avanzado tratado con 3 ciclos de PEB en dosis convencional seguido de 1 ciclo de QTX-AD no demostró beneficios al compararlo con la rama de pacientes que recibieron 4 ciclos de QTXPEB en dosis convencional⁷. La dosis empleadas en este estudio no corresponden claramente una intensificación de dosis.

2.- Someter a todos los pacientes de alto riesgo a 2 ciclos de QTX en dosis convencional y realizar evaluación con AFP, β -HCG. Los pacientes que han respondido adecuadamente continúan con terapia habitual. Sólo en aquellos paciente en los cuales después de 2 ciclos se observan malos resultados se continúa el tratamiento con QTX-AD con reinfusión de médula ósea. Esto se está investigando en el "Memorial Sloan Kettering Cancer Center", en USA⁸.

3.- Someter a todos los pacientes de alto riesgo a 4 ciclos de QTX con una intensificación mediana y progresiva de dosis habituales sobrepasando el problema de las mielodepresión de la QTX en dosis convencional mediante el uso de factores estimuladores de colonias. El estudio se realiza en Alemania Federal⁹. Los primeros resultados con 75 pacientes tratados con una escalación de dosis de Cisplatino-Etoposide-Ifosfamida seguida de GM-CSF, consiguió una tasa de respuesta de 77% con una sobrevida global de 80% a 2 años. Existe por otra parte un estudio multicéntrico de USA que demostró claramente que el aumento de dosis

de cisplatino de 100 a 200 mg/m² en pacientes con CCGT no proporciona beneficios.

Los resultados definitivos de estos estudios están pendientes y pudieran constituir una forma adecuada de mejorar la QTX de primera línea en algunos pacientes con "enfermedades avanzada".

Quimioterapia de altas dosis como tratamiento de segunda línea para pacientes que fracasan a QTX de primera línea

La cirugía es el tratamiento de elección en los pacientes en los cuales se logra sólo una respuesta parcial con normalización de los marcadores tumorales. A diferencia los pacientes que tienen respuesta parcial y marcadores positivos deben continuar con QTX de segunda línea ("QTX de rescate").

Esta opción tiene dos variables:

A: QTX de segunda línea con dosis convencionales.

B: QTX de segunda línea con dosis convencionales seguida de QTX AD.

Los agentes más activos como monodrogas en pacientes expuestos al Cisplatino son la Ifosfamida y el Etoposide. El Etoposide produce un 25% de respuesta de corta duración (3-6 meses)¹⁰⁻¹². La Ifosfamida produce un número elevado de respuestas en pacientes sin exposición previa al Cisplatino (66% con 23% de RC en 106 pacientes)¹³, pero en enfermos que ya han recibido al menos 2 tipos de QTX (usualmente PEB o PE) las respuestas se reducen al 23% con sólo 2% de RC en 117 pacientes evaluables¹⁴.

Está demostrado que el Cisplatino debe ser también incluido como parte de la terapia de rescate, especialmente si el paciente responde a esta droga. Se sabe además que existe sinergismo en la asociación Cisplatino-Etoposide y de la asociación de Cisplatino-Ifosfamida. Estudios de fase II también han demostrado que la combina-

ción de Cisplatino con Ifosfamida y Etoposide ("PEI") pueden rescatar una proporción importante de pacientes con cáncer testicular refractarios o en recaída, muchos de los cuales tienen posibilidades definitivas de curación. Incluso en 3ª línea la combinación PEI es activa con un 30% de RC y un 18% de pacientes libre de enfermedad a 18 ó más meses. Si la combinación de primera línea ha sido platino-etoposide-bleomicina ("PEB"), entonces el esquema recomendado por el grupo de Indiana es PIV: cisplatino 20 mg/m² días 1 al 5, Ifosfamida 1,2 gr/m²/día (con Mesna), días 1-5, más Vinblastina 0,11 mg/kg días 1 y 2. La comparación de este esquema con PEI como 3º o ulterior tratamiento demostró elevada actividad para ambos esquemas: 36% de RC¹⁵. Sin embargo los resultados en este ensayo no randomizado favorecen al PEI (47% de respuestas) v/s PIV (21%)¹⁶. Publicaciones más recientes del grupo de Indiana University informan de 45% de casos libre de enfermedades con 23% de supervivencia libre de enfermedad continua obtenida con PIV utilizado en 2ª línea¹⁵.

Desafortunadamente un 75-90% de los pacientes con este enfoque muere como consecuencia de su enfermedad. Las recaídas y muertes ocurren dentro de los 2 primeros años de la terapia¹⁶.

Grupos de riesgo según respuesta a terapia primaria

Los primeros resultados de las investigaciones con terapia de rescate después de QTX de primera línea basada en cisplatino, fueron pobres; sin embargo permitieron establecer que en esta condición existen tres categorías diferentes de casos:

A) Pacientes que progresan bajo terapia de primera línea basada en Cisplatino. Existen diversos estudios que han demostrado que estos pacientes tienen pésimo pronóstico, pues son refractarios a toda intensificación de dosis de QTX basada en platino. Estos pacientes deben sólo recibir terapia con propósitos paliativos.

B) Pacientes que alcanzan una respuesta completa (CR) con QTX de primera línea y que sufre una recaída de la enfermedad; estos pacientes tienen, en general, buenas posibilidades de ser rescatado con otro esquema de QTX;

C) Existe una categoría intermedia constituida por un 5% de pacientes que bajo una terapia estándar: tres o cuatro ciclos de PEB (ocasionalmente PE) más cirugía, sólo logran una "respuesta parcial"; estos pacientes son sensibles parcialmente a la combinación de QTX basada en cisplatino. En ellos se debe realizar rápidamente un cambio de esquema de QTX.

Quimioterapia de rescate en altas dosis con trasplante de médula ósea en Cáncer Testicular

Se ha podido establecer que, en la medida que se aumenta las dosis de algunos medicamentos es posible aumentar el efecto sobre el tumor, sin embargo esto es difícil de realizar por las distintas toxicidades, especialmente la mielo-depresión. En muchos centros se ha recurrido a la QTX de altas dosis con reinfusión de células troncales obtenidas de médula ósea y/o sangre periférica para disminuir el período de citopenia. Este procedimiento tiene una alta morbilidad. Afortunadamente la mortalidad ha ido disminuyendo de 27% de las series iniciales a un 3% en las series actuales.

Existen actualmente numerosos estudios de QTX-AD con trasplantes autólogo de médula ósea en cáncer de testículo que han incorporado a pacientes con diversos grupos de riesgo. Uno de los estudios mejor llevados en QTX-AD con trasplante de células troncales autólogas en pacientes con CCGT refractarios y en recaída es el estudio realizado en Berlín. La estrategia fue la siguiente: se seleccionó sólo a los pacientes con CCGT que habían sufrido una recaída después de haber logrado una RC y los pacientes que habían logrado una respuesta parcial (RP) bajo QTX primaria basada en cis-

platino. De este modo se excluyó del estudio a los pacientes "refractarios a cisplatino". Primero se procedió a realizar la extracción de médula ósea o recolección de células troncales periféricas. Luego se aplicó dos ciclos de QTX con esquema PEI en dosis convencionales y se procedió a evaluar el efecto de la primera fase. Enseguida los pacientes fueron tratados con QTX-AD con trasplante de células autólogas.

En el análisis de largo plazo recientemente publicado¹⁷, el cual otorga un 31% de respuestas completas, más un 20% de respuestas parciales con negativización de marcadores tumorales. Algunos de los pacientes con marcadores tumorales negativos pueden ser llevados a respuestas completas si se procede a la extirpación de lo que por imágenes parece ser resto tumoral. Esta estrategia, en estos pacientes, otorga un 44% de sobrevida global con 35% sobrevida libre de enfermedades a 2 años. Estos resultados son incluso superiores a los publicados anteriormente por el mismo grupo¹⁸. En este estudio se observó además que los pacientes que mejor respondieron a la QTX-AD fueron aquellos que habían respondido adecuadamente a la QTX en dosis convencionales con PEI.

A pesar de la toxicidad, consideramos que actualmente la mejor alternativa de terapia para los pacientes con recaída de cáncer testicular o aquellos que sólo logran obtener una RP después de 4 ciclos de QTX con una terapia basada en cisplatino, lo constituye la QTX de altas dosis (QTX-AD) con trasplante autólogo de médula ósea o de células troncales periféricas.

Basados en los buenos resultados y la experiencia personal con el protocolo de Berlín, en 1992 comenzamos aplicar dicho protocolo en pacientes de nuestra sección, modificándolo de acuerdo a las necesidades que nos impone nuestra realidad. La única modificación es que todos los pacientes son primero sometidos a "QTX de rescate en dosis convencionales" y sólo si después de 2 ciclos de QTX se observa una mejoría significativa, sólo en esos casos se procede a extraer la

médula ósea. Para evitar el crecimiento del tumor mientras se espera el resultado de los "recuentos de unidades formadoras de colonias", ("GM-CFU") y si el paciente tenía enfermedades masiva al inicio de la terapia de rescate, se indica un 3° ciclo de QTX en dosis convencionales.

Criterios de inclusión y de exclusión

Por tratarse de una medida terapéutica y de alto riesgo, esta terapia está indicada sólo en los casos que ha existido una comprobación histológica de CCGT, tumor medible, o marcadores medibles: AFP, β -HCG, (LDH), recaída de la enfermedad después de recibir terapia de primera línea, o bien una respuesta parcial a terapia basada en cisplatino. Los pacientes deben ser menores de 50 años, tener función renal, hepática y cardíaca normal y función medular suficiente; progresión tumoral documentada y no padecer de alteraciones psiquiátricas.

Procedimientos

Los pacientes son sometidos a QTX con esquema PEI en dosis convencionales. En cada ciclo se realiza evaluación renal y hematológica. Los ciclos se repiten cada 21 días y sólo se aplazan en caso de neutropenia febril, plaquetopenia con hemorragias, o falla renal aguda. En caso de leucopenia febril se indica medidas de profilaxis y en caso de plaquetopenia se transfunde plaquetas en lo posible de donante único (aféresis). En todo paciente con QTX con dosis convencionales que se complican con neutropenia febril se utiliza "Factor Estimulador de Colonias" (Leucomax o Neupogen).

Aquellos pacientes en los cuales se observe después del 2° ciclo de QTX:

- Una disminución radiológica de 25% o más del volumen tumoral.
- Disminución del 30% o más del valor del Alfa Fetoproteína.
- Reducción del 50% o más del valor de β -HCG.
- Reducción del 50% del valor de LDH, (en pacientes que tenían valores a lo menos 2 veces sobre el valor máximo normal).

Estos son pacientes que conservan sensibilidad a la combinación de QTX empleada, esto significa que pueden ser beneficiados de una terapia con intensificación de dosis.

Los pacientes que no cumplen con la respuesta a terapia arriba mencionada, o la enfermedad progresa bajo terapia, deben recibir sólo tratamiento con propósitos paliativos.

A los pacientes seleccionados para QTX altas dosis con reinfusión de células troncales, al término del segundo ciclo debe extraérsele médula ósea. En ese instante debe realizarse evaluaciones de infecciones por citomegalovirus, herpes, hepatitis, lues, enfermedades de Chagas, y otras.

En la presente publicación presentamos los 2 primeros casos clínicos trasplantados por nuestro grupo.

Resumen historias clínicas.

J.Z.B. Paciente de 16 años sin antecedentes mórbidos previos. En abril de 1993 se diagnosticó cáncer testicular no seminomatos (teratocarcinoma), se realizó orquiectomía. Los exámenes de "etapificación clínica" demostraron 3 metástasis cerebrales, incontable número de metástasis pulmonares y una masa abdominal de 7x5 cm. La β -HCG fue >70.000 UI en tanto que la AFP y LDH estuvieron en rangos normales.

El 21 de abril, en otro Hospital de Santiago, se indicó QTX con esquema Platino 100 mg/m², + Etoposide 500 mg/m², Bleomicina 30 U. semanales (PEB). El mismo día del alta el paciente debió ingresar al Servicio de Urgencia del Hospital JJ Aguirre por presentar hemiparesia, crisis convulsiva, compromiso de conciencia, hemorragia digestiva alta y epistaxis. Se comprobó que las metástasis cerebrales habían sangrado, y que existía una gastritis sangrante, sin trastornos sistémico de la coagulación. Se estabilizó al paciente de alteracio-

nes descritas y se reinició a la brevedad la QTX, pero modificada, en razón de metástasis cerebropulmonares: Cisplatino 100 mg/m², Etoposide 500 mg/m², Vinblastina 22 mg/kg (PEV). El primer PEV fue el 10 de mayo. La respuesta inicial fue excelente: mejoría de las condiciones generales, mejoría de alteraciones neurológicas clínicas, en TAC de cerebro se objetivó la desaparición casi total de las metástasis por lo cual la neurocirugía planificada se desestimó y se complementó el tratamiento con radioterapia a cerebro entre el 3° y 4° ciclo

Después del 4° ciclo de QTX, aplicado en junio, se objetivó persistencia radiológica de masas pulmonares y abdominales, y se comprobó un nuevo aumento de la β-HCG. Se concluyó que sólo se ha habido logrado una respuesta parcial a los 4 ciclos de QTX de primera línea.

El 20 de julio se inició 1° ciclo de "QTX de segunda línea" ("quimioterapia de rescate"), con esquema PIV-B: Cis-platino (100 mg/m², Etoposide 500 mg/m², Ifosfamida 6 gr/m²). La evaluación en tercera semana del ciclo demostró una reducción de masas en la radiografía de tórax y la ecotomografía de abdomen fue normal, la β-HCG volvió a disminuir a valores cercano a lo normal. La extracción de médula ósea planificada al término de este ciclo no fue posible (no tuvo autorización administrativa) y durante el retraso de 2 semanas, se objetivó un aumento de β-HCG.

El 13 de septiembre se realizó 3° ciclo de QTX. Terminados los 3 ciclos de QTX de rescate se reevaluó nuevamente el paciente con TAC de cerebro (ésta sólo mostró lesiones cicatriciales), TAC torax (había franca mejoría pero persistían múltiples nódulos, incluso alguno de 10 a 15 mm) y la TAC abdomen (áreas hipodensas lesiones secuelas?), se concluyó que se había logrado una significativa mejoría del paciente. Con estos resultados se demostró que el cáncer era "quimiosensible", se cumplían los requisitos para avanzar hacia una QTX-AD.

Extracción de médula ósea

El 06 de octubre se realizó la extracción de médula ósea en pabellón, bajo anestesia general, con técnica estéril. Se extrajeron simultáneamente de ambas crestas ilíacas, con 2 operadores, entre 15-20 cc/kg peso del paciente, 3X10⁸ células nucleadas/kg peso del paciente. Se obtuvo un recuento adecuado de UFC (procesamiento en INTA). Previo a la extracción, se realizó biopsia de médula ósea para confirmar la ausencia de enfermedad en ese tejido. Después de la extracción el paciente permaneció en observación durante 24 horas en la unidad de recuperación de urología. Entre el 21 y 25 de octubre se realizó la QTX-AD con Carboplatino 1.500 mg/m², Etoposide 1.500 mg/m² e Ifosfamida 10 gr/m² (más Mesna 10/m²), la cual cursó sin complicaciones. Previo a la QTX altas dosis se implantó un cateter de Hickman de 3 vías.

El 1° de noviembre se trasladó a la "Unidad de Trasplante de Médula Osea de Clínica Alemana". El paciente padecía de acné severo lo cual había sido tratado permanentemente obteniéndose mejoría clínica, sin embargo, en los exámenes de ingreso se pesquizaron múltiples cultivos positivos a Estafilicoco coagulasa (+), meticilino resistente.

Reinfusión de células troncales

El 2 de noviembre se realizó la reinfusión de médula ósea, (esto se realizó 72 horas después de terminada la QTX-AD). Durante el procedimiento en sala de aislamiento se contó con monitor ECG, y medicamentos para emergencias cardiopulmonares. El procedimiento fue el habitual: descongelamiento rápido en baño de María a 40°C y reinfusión rápida, con uso de técnica estéril por cateter de Hickman. La reinfusión transcurrió sin complicaciones.

Estadía en sala de aislamiento

La estadía en sala de aislamiento cursó sin complicaciones severas, sólo presentó durante varios días febrículas. En hemocultivos se detec-

tó Estafilicoco coagulasa (+), metilino resistente que respondió adecuadamente al tratamiento con Vancomicina, más Tienan, más Amikacina. Durante el período de aplasia medular recibió 3 concentrados de plaquetas (aféresis) y 4 unidades de glóbulos rojos. desde el día siguiente del "trasplante" día 1 recibió 400 µg de Leucomax. Desde el día 14 después del trasplante alcanzó recuento de leucocitos mayor de 1000 y de granulocitos mayor 500. Salió de unidad de trasplante 17 días de reinfusión de médula ósea.

Como consecuencia de la metástasis cerebral padecía de epilepsia secundarias la cual se manejaron adecuadamente con fenitoina 600 mg/día. Además requirió visitas de psiquiatra por presentar depresión, adicionalmente se trató con Trazodona 150 mg/día.

En la evaluación posterior al trasplante persistían alteraciones pulmonares mínimas y los marcadores tumorales se mantuvieron en rango normal.

L.V.B. Paciente de 26 años, sin antecedentes mórbidos previos. En octubre 1993 consultó por dolor lumbar de 7 meses de duración. En examen físico se detectó adenopatías inguinales bilaterales múltiples y una gran masa periumbilical de 10x15 cms. En ecotomografía abdominal se detectaron múltiples adenopatías retroperitoneales que englobaban los grandes vasos desde la altura del tronco celiaco hasta las arterias ilíacas, formando una masa de 11,7 x 5,5 cms. En radiografía de torax se encontraron metástasis pulmonares, hiliares y mediastínicas, la mayor de ellas medía más de 5 cm de diámetro mayor. El examen clínico y la ecografía de testículos fueron sugerentes de tumor testicular. La β-HCG fue de 100.000. El 22-10-1993 se realizó una orquiectomía, la biopsia informó un teratoma con focos de seminoma. Se clasificó el caso como un cáncer de testículo etapa clínica III-C, de alto riesgo. En noviembre se inició QTX de primera línea con "PEB". Al término de los 4 ciclos planificado se objetivó presencia de masas

residuales y la β-HCG había llegado a valores normales, sin embargo después de un período de observación se detectó una nueva alza de β-HCG. En marzo de 1994 inició QTX de rescate con esquema "PEI". Después de comprobarse mejoría con la nueva QTX, se planificó realizar 3 ciclos más con "PEI" seguido de QTX-AD con trasplantes de médula ósea. Una vez terminado los ciclos se reevaluó el paciente, se concluyó que se trataba de un tumor "quimiosensible".

El 10 de junio se realizó la extracción de médula ósea en Hospital Clínico Universidad de Chile con la técnica descrita anteriormente. En julio se aplicó la QTX de altas dosis, según protocolo. Durante esta última se detectaron complicaciones renales (ascenso de creatinina) y hepáticas transitorias (aumento de TGO; TGP, G-GT hasta 5 veces lo normal) que obligaron a modificar dosis de QTX, adicionalmente se suspendió el uso de Fluconazol, con lo cual mejoró la función hepática.

La reinfusión de médula ósea se realizó sin complicaciones el 6-07-94. Durante el período de neutropenia en "Unidad de Trasplante de Médula Ósea en Clínica Alemana" tuvo fiebre hasta 39°C, se pesquizaron hemocultivos positivos para Estafilicocos coagulasa (-), el cual fue tratado con Vancomicina más Ceftacidima, esquema que debió ser cambiado a Vancomicina más imipenen, simultáneamente se cambió el cateter central. No hubo otras complicaciones severas. Durante el período de aplasia medular se transfundieron 8 concentrados de plaquetas y 6 unidades de glóbulos rojos. La recuperación medular apoyada por Leucomax (y Neupogen en últimos días) demoró 28 días (leucocitos>1000, RAN>500, plaquetas>20.000 durante 3 ó más días seguidos).

El paciente fue evaluado en octubre de 1994 encontrándose en buenas condiciones con marcadores tumorales negativos, pero con persistencia de masas residuales menores de 1,0 cm en abdomen, con aspecto necrótico. En los dos casos se utilizó productos sanguíneos desleucocitados e irradiados, y profilaxis antiinfecciones.

DISCUSION

Anualmente mueren en Chile alrededor de 100-110 pacientes por cáncer testicular, por desconocerse la cifras de incidencia de la enfermedad desconocemos que porcentaje de los pacientes han sido mejorados con la terapias de primera línea, tampoco se conoce cuantos pacientes recibieron QTX de rescate, pero es muy probable que el 75% o más de los paciente que fallecen serían candidatos a QTX-AD con trasplante de médula ósea.

Los casos presentados ilustran que a pesar de los factores de pésimo pronóstico que pueda tener un paciente con cáncer testicular que no logra una respuesta completa con "QTX de primera línea" en los cuales no es posible el "rescate con cirugía", o bien los pacientes que recaen después de haber logrado una RC aún tienen posibilidades de llegar a obtener una buena respuesta clínica si se cumplen las premisas establecidas en el protocolo. Los dos casos ilustran además que a pesar de los altos riesgos de toxicidad en diversos parénquimas que involucran las altas dosis, tomando las medidas de prevención es posible reducir este riesgo a casi cero. A pesar de la complejidad de los conocimientos y tecnologías que exige esta forma de terapia en nuestro hospital existen las condiciones necesarias para realizar este tipo de tratamiento. Uno de los pilares fundamentales es contar con especialistas con un entrenamiento idóneo y con conocimientos profundos sobre la materia.

Existe un porcentaje de pacientes que se mejoran con una QTX de segunda línea sin ser sometidos a una QTX-AD. Sin embargo es un porcentaje bajo, por otra parte está demostrado que los resultados de la QTX-AD con trasplante de médula ósea tienen menos complicaciones y mejor resultado antitumoral cuando se realizan en forma más precoz.

Algunas publicaciones demuestra buen resultado cuando se emplean solo Carboplatino-Etoposide. No existen estudios comparativos al

respecto, pero la toxicidad no aumenta significativamente con Ifosfamida y está demostrado que este medicamento es efectivo contra cáncer testicular, también está demostrado que 3 medicamentos es mejor que 2 en cáncer testicular.

En publicaciones reciente se ha demostrado que el uso de "células troncales periféricas" permite una recuperación más rápida de la médula ósea, lo cual significa menos uso de transfusión de plaquetas, menos transfusión de glóbulos rojos, recuperación más rápida de leucocitos con menos riesgos de infección, o uso durante períodos más cortos de antibióticos, y estadías más cortas en unidades de aislamientos. Una de las explicaciones es que en general, por medio de la "aféresis células troncales periféricas" se obtiene un mayor número de GM-CFU o células CD34(+). Las células CD34(+) son células progenitoras de médula ósea. En otros estudios se ha demostrado a la vez que en la medida que es mayor el número de "GM-CFU" y de CD34(+), más rápida es la regeneración medular, aunque esto por cierto parece tener un límite.

El uso de "GM-CSF" (Leucomax) o de "G-CSF" en general también ha demostrado que permite una regeneración más rápida de los leucocitos y su uso se asocia a menor riesgo de infección, menor uso de antibióticos y estadías más cortas en unidades de aislamiento. En general no influyen en la recuperación de los trombocitos ni de glóbulos rojos. Es una medida complementaria al uso de "células troncales periféricas". La denominada "movilización de células troncales periféricas con factores estimuladores de colonias" con GM-CSF o G-CSF asociada o no QTX es una medida que facilita la recolección de células troncales periféricas, actualmente está cobrando gran utilidad.

Durante los últimos años se ha mejorado notoriamente las medidas que permiten mejorar la terapia de los pacientes trasplantados y estas medidas están disponible en Chile lo cual auguran que en los próximos años aumentará notoriamente la cantidad de pacientes trasplantados.

REFERENCIAS

1. HENRIQUEZ R Y BRAVO J. Tumores testiculares no seminomatosos en la VII Región. *Rev Chilena Urol* 1986; 49: 89-92.
2. MARTINEZ L, ROSENFELD R, PRIETO J ET AL. Linfadenectomía lumboaórtica en tumores testiculares no seminomatoso. *Rev Chilena Urol*. 1987; 50: 5.
3. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICAS DE CHILE. *Anuario de Causas de muerte*.
4. COMPARINI B, GALLARDO J, FODOR M, SEPULVEDA C. Tendencias de mortalidad por cáncer testicular. Chile 1960-1990. *Revista Chilena de Cancerología*. 1993.
5. MEDICAL RESEARCH COUNCIL WORKING PARTY ON TESTICULAR TUMOR. Prognostic factor in advanced non-seminoma testicular tumor: Results of multicenter study. *Lancet* 1985; 1: 8-11.
6. BOSL GH, GELLER NL ET AL. Multivariate analysis of prognostic variables in patients with metastatic testicular cancer. *Cancer Res* 1983; 43: 3403-3407.
7. DROZ JP, PICO JL BIRON, ET AL. No evidences of a benefit of early intensified chemotherapy (HDCT) with autologous bone marrow transplantation (ABMT) in first line treatment of poor risk nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): Preliminary results of a randomized trials. *Proc Am. Soc Clin Oncol* 1992; 197, 602 (Abstract)
8. MOTZER RJ, BAJORIN DF, BOSL GJ. Poor risk germ cell tumors: Current progress and future directions. *Semin Oncol* 1992; 19 206-214.
9. BOKEMEYER C, SCHMOLL H-J, HARSTRICK A. A Phase III study of a stepwise dose-scaled regimen of cisplatin, etoposide and ifosfamide plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in patient with advanced germ cell tumours. *Eur J Cancer* 1993; 29A (16), 2225-2231
10. LEVERMAN GS, GARNICK MD, CANELLOS GGP ET AL. Chemotherapy of refractory germ cell cancer with etoposide. *J Clin Oncol*. 1983; 2. 796-9.
11. FITZHARRIS BM, KAYE SG, SAVERYMUTU S, ET AL. VP 16-213 as a single agent in advance testicular tumors. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1980; 2: 16: 1493-7.
12. BRENER K, NIEDERLE N, KRISHKE W ET AL. Etoposide and ifosfamide therapy for refractory testicular tumors. *Cancer Treat Rev*. 1982; 9: 79-84, (Suppl A).
13. SCHMOLL HJ. The Role of ifosfamide in testicular cancer. *Semin Oncol*. 1983, Vol 16 N° 1 Suppl 3: 82-93.
14. WHEELER BM, LOEHER PJ, WILLIAMS SD, EINHORN LH. Ifosfamide in refractory male germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1986; 4: 28-34.
15. LOEHER PJ, LAVER P, ROTH BJ. Ifosfamide and Cisplatin plus either Vinblastine or Etoposide. *Ann Intern Med* 1988; 7: 540-6.
16. LOEHER PJ, WILLIAMS SD, EINHORN LH. Ifosfamide in Testicular Cancer: The Indiana University Experience. *Semin Oncol* 1989; 16 (1) Suppl 3 pp: 96-101.