

Cáncer Testicular : En Busca del Tratamiento Optimo

RESUMEN

El cáncer testicular es una enfermedad infrecuente, pero sin embargo es una de las primeras causas de muertes en pacientes de 20-35 años. Actualmente existen clasificaciones que permiten identificar grupos de pacientes con riesgos diferentes. Más de 80% de los pacientes son susceptibles de ser curados definitivamente, con bajo riesgo de secuelas, si las diferentes formas de tratamientos quirúrgicos, de radio y quimioterapia se aplican adecuadamente.

La quimioterapia basada en cis-platino es el componente fundamental en los tratamientos de la enfermedad en sus etapas diseminadas y su empleo debe estar en manos de especialistas, en centros adecuados.

En nuestro país más que un problema de resolución individual, debería ser considerado como un problema a solucionar por la sociedad, proporcionando los medios que faciliten a todos los pacientes terapia en centros especializados.

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 4 a 5 /100.000 hombres. 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 región, (1). En los últimos 30 años la tasa de mortalidad por este tumor en Chile se ha duplicado (2).

Dr. Jorge Gallardo
Dr. Francisco Orlandi
Dr. Miguel Fodor
Dr. Manuel Yáñez
Dra. Beatriz Comparini
Dr. Jörg Beyer(*)

Sección Oncología,
Departamento de Medicina.
Hospital Clínico José Joaquín Aguirre
Universidad de Chile

* Servicio Medicina
Interna/Oncohematología
Hospital Rudolf Virchow
Universidad Libre de Berlín,
Alemania Federal.

En la actualidad es el mejor ejemplo de tumor curable gracias a las combinaciones de quimioterapia (Qtx), radioterapia (Rtx) y cirugía. Estas ofrecen tasas de mejoraría de entre 70 a 95 % en diversas series, lo que a su vez, ha hecho evidentes las toxicidades y complicaciones tardías de estos tratamientos, por lo que en la etapa actual, el desafío en estadios precoces de la enfermedad, es la definición de terapias seguras con niveles de toxicidad más bajos, de manera de evitar la mayor cantidad de secuelas, manteniendo u optimizando las respuestas. Las alternativas de tratamiento distan de estar definidas en varias de las etapas de esta entidad y por ello continúa hoy la discusión y la investigación sobre el particular.

En este reporte nos ceñiremos a las pautas, consensos y conocimientos reconocidos internacionalmente.

CLASIFICACIONES

Los cánceres testiculares se dividen en dos tipos histológicos mayores, seminoma (TST) y no-seminoma (TNST), en que la presencia de cualquier elemento de TNST implica un pronóstico y manejo para no-seminoma. Aún existiendo diferencias biológicas entre uno y otro, la literatura mundial recomienda usar etapificaciones similares en ambos casos (3). Se han definido distintas clasificaciones, siendo las más importantes la del "Workshop for Staging & Treatment of Testicular Cancer" de Lugano (1979), (Tabla N°1), la del Royal Marsden Hospital (1982), muy similares a la TNM adoptada por la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) en 1987.

TABLA N° 1

CLASIFICACION DEL
"WORKSHOP FOR STAGING AND TREATMENT OF TESTICULAR CANCER" (LUGANO 1979)

Estadio	I	No hay metástasis detectables.
	IA	Tumor limitado a testículo y organos vecinos.
	IB	Tumor en testículo criptorquídico o infiltración de las vías seminíferas.
	IC	Tumor infiltra piel escrotal (o cirugía transescrotal).
	II	Metástasis ganglionares bajo el diafragma.
	IIA	Metástasis ganglionares < 2 cm.
	IIB	Metástasis ganglionares 2-5 cm.
	IIC	Metástasis ganglionares > 5 cm. o invasión tumoral de venas; sin restos macroscópicos de tumor después de linfadenectomía.
	IID	Restos macroscópicos de tumor después de linfadenectomía; ganglios inguinales fijos; tumor abdominal palpable (inoperable).
	IIIO	Marcadores tumorales positivos sin metástasis observables.
	III	Metástasis sobre el diafragma.
	IIIA	Metástasis ganglionares supraclaviculares sin compromiso de Organos.
	IIIB	Sólo Metástasis pulmonares: mínimas: <5 en cada pulmón, <2 cm. masivas: >5 en cada pulmón, o una >2 cm. o derrame pleural.
	IIIC	Metástasis hematógenas fuera del pulmón.

En todas ellas se reconoce la importancia de diferenciar ante la presencia de compromiso abdominal, aquellos pacientes que tienen metástasis de menos de 2 cm, de quienes tienen entre 2 y 5 cm y de los que tienen tumores de más de 5 cm. Lo mismo ocurre en relación a diferentes sitios de compromiso supradiaphragmático.

Con respecto al pronóstico de este grupo de enfermos, las tres clasificaciones nombradas intentan establecer una correlación, entre las diversas etapas y la posibilidad de curación, pero esta correlación no se mantiene en las etapas C y superiores, lo que es más evidente en el caso de los TNST. Por lo anterior se ha intentado mejorar dicha predictibilidad introduciendo parámetros no morfológicos sino funcionales,

como son los títulos séricos de marcadores tumorales (3-6). Tanto los investigadores del Royal Marsden, de la EORTC, (Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer), como los del grupo de la Universidad de Indiana y del Instituto Gustave Roussy de París han desarrollado modelos matemáticos de relación de niveles sanguíneos de Alfa Feto Proteína, (AFP); Sub unidad Beta de la Hormona Gonadotrofina Coriónica, (B-HCG); unidos o no al número y volumen de los tumores presentes (7), con respecto de la posibilidad de respuesta ante el tratamiento de primera línea. La clasificación pronóstica más corrientemente empleados para estudios no quirúrgicos es la de Indiana (Tabla N°2), la cual, frecuentemente, se utiliza combinada con la de Lugano (5, 6, 9).

TABLA N° 2

CLASIFICACION DE RIESGO DE INDIANA

ENFERMEDAD MÍNIMA

1. Sólo elevación de los marcadores tumorales.
2. Adenopatías cervicales (con o sin adenopatías retroperitoneales no palpables).
3. Enfermedad retroperitoneal no palpable < 10 cm.
4. Menos de 5 metástasis pulmonar por campo pulmonar y la mayor debe medir < 2 cm. (con o sin enfermedad retroperitoneal no palpable < 10 cm).

ENFERMEDAD INTERMEDIA

1. Enfermedad abdominal palpable <10 cm. sin enfermedad supradiaphragmática.
2. Metástasis pulmonares moderadas: cinco a diez metástasis pulmonares por campo pulmonar y la mayor <3 cm. o una metástasis pulmonar solitaria de cualquier tamaño >2 cm, (con o sin enfermedad retroperitoneal no palpable <10 cm.)

ENFERMEDAD MASIVA

1. Metástasis pulmonares extensas: tumor de células germinales primario del mediastino o más de 10 metástasis pulmonares por campo pulmonar o metástasis pulmonares siendo la más grande >3 cm. (con o sin enfermedad retroperitoneal no palpable o palpable <10 cm.).
2. Masa abdominal palpable (>10 cm. diámetro) con o sin enfermedad supradiaphragmática.
3. Metástasis en hígado, hueso o sistema nervioso central.

A continuación exponemos nuestros criterios de terapia.

TRATAMIENTO

A) TST Etapa clínica I

En etapa clínica I del seminoma con marcadores negativos la Rtx sigue siendo la terapia de elección (paraaórtica e iliaca ipsilateral con 25-30 Gy, con un "Boost" de 6-10 Gy y fraccionamientos 1,6x5 por tres semanas). La inclusión de la zona inguinal no es necesaria, así como tampoco la Rtx profiláctica de fosa supraclavicular. Con esta terapia se obtiene curación en 98% de los casos (3,6,9,10).

En algunos países industrializados, como alternativa a la Rtx adyuvante se realiza sólo la orquiectomía seguida exclusivamente de observación y Qtx sólo en caso de recidiva ("Wait and see strategy"). Con este método existe aproximadamente 30% de recidivas, las cuales no sólo afectan el territorio de ganglios abdominales si no también supradiafragmático, con diseminación hematógena (9,11). No recomendamos esta terapia a nuestros pacientes por la alta incidencia de fracasos, los cuales se originan incluso en períodos alejados de la orquiectomía.

B) TST Etapa clínica II-A y II-B

En estadio clínico precoz la respuesta de TST a Rtx es demostradamente similar que a Qtx, por lo que se prefiere la primera, en dosis que alcanzan los 30-36 Gy.

Aún con la radiosensibilidad conocida de los TST a Rtx, especialmente ante las terapias de megavoltaje con planificación computada, la probabilidad de curación II-B no supera el 80%. La terapia estándar en etapa II-B sigue siendo la Rtx, aunque existen grupos que sustentan a la Qtx como la alternativa de primera elección.

C) TST Etapas II-C +D: Bajo Riesgo

En el caso de la presencia de enfermedad abdominal mayor de 5 cm. (IIC), si se trata con Rtx la

probabilidad de recidiva es de 37%, y la de sobrevivida a 5 años es de 50 a 62%. (Tabla 2) (3,10,12). El aumento de dosis y/o campos irradiados no da mejores resultados. Frecuentemente los fracasos ocurren en territorios extraabdominal y desafortunadamente la Rtx profiláctica de mediastino no logra disminuir las recidivas.

Se ha identificado que la respuesta a la Qtx de tumores no irradiados es mejor que aquellos que ya han recibido Rtx. La pérdida de respuesta post-Rtx se puede deber a la selección de clones más agresivos, a las modificaciones de la vasculatura o a la imposibilidad de efectuar Qtx a dosis plena, o resistencia cruzada de Rtx y Qtx o por la disminución de reserva medular en el sujeto irradiado.

La quimiosensibilidad de los TST es igual o mayor que la de los TNST, puesto que, ante la presencia de histologías mixtas, la porción seminomatosa nunca recidiva.

Por todas las razones anteriores a partir de estadios II C todos los pacientes se tratan con Qtx.

En etapa II-C los resultados son 80% o más de respuestas completas, con esquemas de Qtx para bajo riesgo. Ellos incluyen esquemas de monoterapia con carboplatino, terapias combinadas de cisplatino-etoposide (PE), cis-platino, etoposide, bleomicina (PEB), o cis-platino, vinblastina, bleomicina (PVB). Todos ellos entregan mejores resultados que Rtx exclusiva (3,6,11,12).

La terapia standard en etapa II-C, II-D (bajo riesgo) es tres ciclos de PEB (3xPEB).

C) TST Enfermedad Avanzada.

En caso de metástasis sobre el diafragma los resultados de Rtx son inadecuados y es de elección la Qtx, con esquema definido para alto riesgo. La terapia con cuatro ciclos de PEB se considera como standard (3,6,11,12,14-17). Puesto que los pacientes que tienen TST son de más edad que los de TNST, algunos autores sugieren realizar tratamiento con

TABLA N° 3

**INDICACIONES TERAPEUTICAS
EN SEMINOMAS**

ESTADIOS CLINICOS (LUGANO)	TERAPIA STANDARD	TERAPIA EXPERIMENTAL
ESTADIO I	Orquiectomía inguinal. Radioterapia adjuvante paraortal e iliacal ipsilateral con 26 gy. En caso infiltración tunica, vías seminíferas o piel escrotal o cirugía inguinoescrotal también radioterapia inguinal ipsilateral con 30 gy.	Orquiectomía inguinal. " Wait and see" con terapia en caso recibida. Radioterapia adjuvante solo paraortal. Monoterapia carboplatino.
ESTADIO II _A / II _B	Orquiectomía inguinal. Radioterapia paraortal e iliacal ipsilateral con 30-36 gy.	Orquiectomía inguinal. Monoterapia inguinal.. Monoterapia carboplatino. Quimioterapia primaria con tres ciclos PEB.
ESTADIO II _C / III _{A+B} ("LOW RISK")	Orquiectomía inguinal. Quimioterapia primaria con tres ciclos PEB +/- cirugía secundaria de residuos.	Orquiectomía inguinal. Monoterapia carboplatino diferentes combinaciones (PEI, CE, CEB).
ESTADIO II _{C+D} / III _{A+B+C} ("HIGH RISK")	Orquiectomía inguinal. Quimioterapia primaria con cuatro ciclos PEB +/- cirugía secundaria de residuos.	Orquiectomía inguinal. Monoterapia carboplatino. Esquema pei dosis normal o alta dosis.

PEI que reemplaza la bleomicina (que ocasionó la fibrosis pulmonar) por ifosfamida.

D) Manejo de la Enfermedad Residual

El tratamiento de los tumores residuales de los TST es un motivo de controversia. En 1987 Motzer et al (18) demostraron que, en pacientes tratados con Qtx, en presencia de residuo de más de 3 cms de

diámetro, existe alrededor de 34% de probabilidad de encontrar tumor viable. En cambio, en los residuos de TST de menos de 3 cms la probabilidad de encontrar tumor activo es muy baja, y como es sabido, la cirugía es muy difícil debido a reacciones fibróticas severas del retroperitoneo inducidas por Qtx. Por estas dos razones se aconseja en tumores menores de 3 cms., hacer observación activa.

TABLA N° 4

**INDICACIONES TERAPEUTICAS
EN NO SEMINOMAS**

ESTADIOS CLINICOS (LUGANO)	TERAPIA STANDARD	TERAPIA EXPERIMENTAL
ESTADIO I	Orquiectomia inguinal. Linfadenectomia retroperitoneal modificada.	Orquiectomia inguinal. * " Wait and see" con terapia en caso de recidiva.
ESTADIO II _A / II _B	Orquiectomia inguinal. Linfadenectomia retroperitoneal preservación vervios / radical con 2 ciclos peb.	Orquiectomia inguinal. * QTX primaria con 3-4 ciclos PEB y OP. en recidiva radiológica.
ESTADIO II _C / III _{A+B}	Orquiectomia inguinal. QTX primaria con 3 ciclos PEB +/- cirugia secundaria de residuos.	Orquiectomia inguinal. * Reemplazo de cisplatino por carboplatino +/- bleomicina.
ESTADIO II _{C+D} / III _{A+B} ("MODERAT RISK")	Orquiectomia inguinal. QTX primaria con 3 ciclos PEB +/- cirugia secundaria de residuo.	Orquiectomia inguinal. * Esquema PE 4 ciclos. * QTX primaria con piel.
ESTADIO II _{C+D} / III _{A+B+C} ("HIGH RISK")	Orquiectomia inguinal. QTX primaria con 4 ciclos PEB +/- cirugia secundaria de residuo.	Orquiectomia inguinal. * QTX primaria con pei dosis normal o alta. * QTX altas dosis con tmo autologo.

E) TNST Etapa Clínica I

En estadio clínico I (marcadores postoperatorios, ecotomografía y tomografía axial computada (TAC), y eventualmente linfografía negativos, sin evidencia de metástasis ganglionares abdominales ni pulmonares), la linfadenectomía lumboaórtica (LALA) modificada, es la terapia standard.

Como en el caso de TST etapa I, en algunos países industrializados se discute acerca de la orquiectomía seguida sólo de observación, sin cirugía abdominal, por posibles secuelas de esta última, y Qtx sólo en caso de recidiva ("wait and see"). Creemos estéril esta discusión en el control permanente que esto requiere es improbable de lograr, con el riesgo consiguiente, excepción hecha de pequeñas poblaciones estadísticamente no significativas.

F) TNST Etapa II-A y II-B.

Ante la evidencia de un TNST etapa II-A el tratamiento de elección debe ser la cirugía, con LALA modificada. Es igual en el caso de la etapa II-B, pero en este caso, con cirugía exclusiva, tenemos un riesgo de recidiva de 50% (3, 6, 11, 15). El riesgo de recidiva de 50% puede ser reducido a un valor entre 0 y 5% si se realiza LALA con Qtx adjuvante con 2xPEB. Este esquema se considera hoy la terapia standard, lo cual ha sido confirmado en nuestra experiencia (19).

Interesantes son los resultados de Qtx primaria seguida de resección electiva en caso de masas residuales post Qtx. Con este método, la posibilidad de curación es 97%, y en comparación sólo un 25% de los pacientes requieren ser operados. Este enfoque es atractivo, pero la experiencia con él es limitada, por lo que no puede ser considerado aún como un standard actual.

G) TNST Etapa II-C+D/III-A+B:

Enfermedad Mínima y Moderada.

Estos pacientes tienden a presentar una evolución más tórpida, que en algunas series se asimila a la enfermedad avanzada. Para el éxito de la Qtx es fundamental obtener dentro de las primeras 10-12 semanas de tratamiento el máximo de reducción de tumor. La Qtx requerida es agresiva y tiene muchos efectos adversos, sin embargo otorga tasas de curación de 80-95%. En estos pacientes se ha demostrado que los resultados con 3xPEB son iguales a 4xPEB (20).

En esta etapa se podría emplear la combinación PVB. El esquema PEB ha demostrado ser mejor, pero la diferencia en porcentaje de respuestas no ha sido estadísticamente significativa. La principal desventaja de PVB está dada por los efectos adversos de vinblastina (21,24). La terapia standard es Qtx con tres ciclos de PEB.

H) TNST Etapas II+D/III-A+B+C:

Enfermedad Masiva.

La enfermedad masiva debe ser objeto de pronto tratamiento, en ocasiones puede haber compromiso de órganos vitales y la orquiectomía sólo debe hacerse una vez terminada la Qtx. La posibilidad de éxito con 4xPEB es de 70% en tanto que con 4xPVB es sólo de 48% (25).

Se ha intentado mejorar los resultados aumentando las dosis de los agentes, observándose sólo aumento de la toxicidad, sin beneficios en las tasas de respuesta ni de sobrevida (25).

I) Cirugía Secundaria en TNST

En TNST después de terminada la Qtx, si se pesquiza normalización de los marcadores tumorales, pero los exámenes detectan persistencia de masas tumorales, y si éstas son quirúrgicamente resecables, deben removerse. Si se demuestra persistencia de tumor y los marcadores persisten positivos la cirugía de rescate no otorga beneficios.

DESARROLLO DEL TRATAMIENTO

En relación al progreso, antes de comenzar la Qtx, hay que enfatizar que se debe evaluar función renal con creatinemia, realizar pruebas hepáticas y evaluar la capacidad del paciente para recibir hidratación intensa, medir niveles séricos de AFP, LDH Y B-HCG y realizar recuentos globulares y plaquetarios. Una vez comenzada la Qtx, los ciclos subsecuentes deben ser intentados cada 21 días, retrasándolos sólo ante la presencia de leucopenia febril, sospecha de sepsis o aplasia medular grado 4 de OMS. En caso de trombopenia, se transfunden plaquetas si existe riesgo de hemorragia. El espaciamiento no debe superar los 21 días para mantener la intensidad de la dosis requerida para obtener curación, por lo que de no haber recuperación de la línea blanca se debe evaluar el uso de factor estimulador de colonias granulocito-monocitario (CSF-GM o CSF-G).

En cuanto al número de ciclos a efectuar, en enfermedad mínima y moderada, el resultado es idéntico con tres o cuatro ciclos, por lo que se sugiere el esquema acortado. Distinto es el caso en enfermedad

masiva, en que los resultados con tres ciclos caen a cerca del 50% de curación.

En aquellos pacientes en que no se logra remisión completa antes del cuarto ciclo, deben recibir terapia de rescate, ya que el continuar con el mismo esquema solo agrega toxicidad, sin obtener mejores respuestas.

Cisplatino: Dosis única v/s dosis múltiple.

Este medicamento presenta variada toxicidad, entre la que se cuenta emesis intensa, mielod depresión, toxicidad del VIII par craneano, neurotoxicidad periférica y nefrotoxicidad tubular. Se ha intentado disminuir esos efectos fraccionando la dosis de cada ciclo (100 mg/m²) en cinco días, lo que aparentemente mejora la tolerancia subjetiva, sin variación en la aparición ni la evolución de la toxicidad secundaria. La toxicidad renal está ligada a los niveles peak de la droga en el plasma, siendo en la mayor parte de los casos, reversible y moderada. En dosis que llegan a 200 mg/m², la toxicidad ha sido disminuida considerablemente con el uso de soluciones salinas hipertónicas. Debido a lo anterior hay grupos que propugnan el uso de la dosis fraccionada, (20 mg/m² x 5 días) (26, 27).

DISCUSION

Anualmente mueren en Chile alrededor de 100 pacientes de cáncer testicular los que en su gran mayoría son pacientes jóvenes. La incidencia en Chile es desconocida, se ha informado de valores de 2,2 - 2,7, en regiones en tanto que para Santiago se ha informado de incidencia de 5,0/100.000 hombres .

En 1990 fallecieron 96 personas de cáncer testicular. Si la población masculina fue de 6,5 millones y si la incidencia fue de 5,0 el número de casos habría sido 325, con una incidencia de 2,2 el número de casos habría sido de 142. Si el primer valor es el

verdadero, aunque aún por debajo de los resultados en otros países, los resultados de las terapias empleadas se acercarían a los resultados internacionales. Por el contrario, si la incidencia fue 2,2 significaría que sólo un tercio de los pacientes lograron curación. Posiblemente ninguno de los dos valores de incidencia informado representen el valor verdadero, y lo real sea un valor intermedio.

El Ministerio de Salud tiene actualmente un plan de terapia que intenta dar la posibilidad de tratamiento a algunos de estos pacientes; por desconocer la incidencia, se desconoce que cobertura de atención tiene este plan, y sus resultados hoy sólo han sido parcialmente dados a conocer.

Desafortunadamente muchos de los conceptos y criterios empleados en este plan nacional son errados, por ello hemos sugerido urgentes modificaciones al programa (28). Creemos se debería suspender la marginación de nuestro hospital como centro de atención para pacientes de estos programas. Somos partidarios de que las ISAPRES tengan un programa especial que evite que se estén perdiendo de sanar a personas jóvenes por razones económicas.

Las distintas formas de terapia, la complejidad de ellas, y sus numerosos efectos adversos exigen que estos pacientes sean tratados por especialistas, en centros idóneos, pues una terapia primaria bien hecha tiene mucho mayor porcentaje de éxito que la terapia en pacientes con recidiva.

En 1989 un estudio de costo beneficio del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) en EE. UU. concluyó que los costos de 17 años empleados en desarrollo de drogas, más los ensayos clínicos empleados en el cáncer testicular son recuperables en menos de un año (29), porque éstos son pacientes jóvenes que ingresan a una vida productiva.

BIBLIOGRAFIA

1. *Henríquez R, Bravo J.: Tumores Testiculares no Seminomatosos en la VII Región. Rev Chilena Urol 49: 89-92, 1986*
2. *Comparini B, Gallardo J, Fodor M, Sepúlveda C.: Tendencias Temporales de Mortalidad por Cáncer de Testículos. Chile 1960-1990. VIII Congreso Chileno de Cancerología.*
3. *Einhorn LH, Crawford ED, Shipley WU, Loehrer PJ, Williams SD.: Cancer of de Testes. En: cancer: Principles and Practices. De Vita Pag.1071-1098, 1989.*
4. *Medical Research Council Working Party on Testicular Tumor: Prognostic factor in advanced non seminoma testicular tumor: Results of Multicenter Study. Lancet 1:8-11, 1985*
5. *Birch R, Williams S, Cone A, Einhorn L, et al.: Prognostic Factor for Favorable Outcome in Disseminated Germ Cell Tumors. J Clin Oncol, 4:400-407, 1986.*
6. *Daugaard G, Hansen HH; Rorth M.: Treatment of Malignant Germ Cell Tumors. Annals Oncol 1: 195-202, 1990.*
7. *Schmoll HJ.: Progress in Treatment of Testicular Cancer. J. Cancer Clin Oncol 116: 112-5, 1990.*
8. *Bosl G, Geller N, Bajorin D.: Serum Tumor Marker and Patient Allocation to Good and Poor Risk Clinical Trials in Patient with Germ Cell Tumors. Cancer 67: 1299-1304, 1991*
9. *Schmoll HJ.: Malignes Keimzellen-tumoren des :Schmoll HJ, Peters HD, Fink U. (Edit.) Internistische Onkologie Springer Verlag Heilderberg, Pag.:419-458, 1987.*
10. *Pfannmüller-Schurr EL, Hodapp N, Bruggmosser G, Wannemacher M.: Stahlertherapie der Seminome in Stadium II: in Schmoll HJ, Weichbach L. (Edit): Diagnostik und Therapie von Hodentumoren. Springer Verlag Heilderberg, p.p. 409-11, 1988.*
11. *Peckham M. Testicular Cancer. Reviews in Oncology, #1 in Acta Oncologica 27: 439-453, 1988.*
12. *Motzer RJ, Bosl GJ, Geller N, et al: Advanced Seminoma: The Role of Chemotherapy and Adjunctive Surgery. Annals Int Med, 108: 513-8, 1988.*
13. *Rowland RG, Donhue JP.: Testicular Cancer: Innovations in Diagnosis and Treatment. Seminars in Urology, 3: 223-232, 1988.*
14. *Loehrer PJ, Birch R, Williams SD, Greco FA, Einhorn LH.: Chemotherapy of Metastatic Seminoma: The Southeastern Cancer Study Group Experience. J Clin Oncol 5: 1212-20, 1987.*
15. *Seitz DE, Loehrer PK, Williams SD, Einhorn LH.: Chemotherapy Approaches to the Treatment of Testicular Cancer. Seminars in Urology, 3: 238-45, 1988.*
16. *Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irvin L, Greco FA, Loehrer PJ.: Treatment of Disseminated Germ-cell Tumors with Cisplatin, Bleomycin and either Vinblastin or Etoposide. N Engl J Med 316: 1435-40, 1987.*
17. *Einhorn LH, Williams S, Loehrer PJ, et al.: Comparison of four of Cisplatin, VP-16 and Bleomycin (PVP16B) in Favorable Prognosis Disseminated Germ cell Tumors: a Southeastern Cancer Group (SECSG) Protocol. Proc Am Soc Clin Oncol 1988.*

18. Motzer RJ, Bosl GJ, Heelan R, et al.: *Residual Mass: an Indication for further Therapy in Patients with Advanced Seminoma Following Systemic Chemotherapy.* *J Clin Oncol* 5: 1064-70, 1987.
19. Orlandi L, Orlandi P, Fodor M, *Cáncer Testicular en Etapa II. VIII Congreso Chileno de Cancerología, 1993.*
20. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, Birch R, et al.: *Evaluation of Optimal Duration of Chemotherapy Favorable-Prognosis Disseminated germ cell Tumors: a Southeastern Cancer Study Group Protocol.* *J Clin Oncol* 7: 387-391, 1989.
21. Garnick MB.: *Testicular Cancer. Seminars in Surgical Oncol, 5: 221-6, 1989.*
22. Garnick MB.: *Testicular Cancer. En: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, et al (Edit.): Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw Hill, Pag: 1860-64, 1989.*
23. Peckham MJ, Barrett A, Kiew KH, et al.: *The treatment of Metastatic Germ-cell Testicular Tumor with Bleomycin, Etoposide and Cisplatin (BEP).* *Br J Cancer* 47: 613-19, 1983.
24. Einhorn LH.: *Complicated Problems in Testicular Cancer. Seminars in Oncol. 15 (3) Suppl :9-15, 1988.*
25. Horwich A.: *Germ Cell Tumor Chemotherapy: Editorial. Br J Cancer, 59: 156-9, 1989.*
26. Campbell AB, Kallman SM, Jacobs C: *Plasmaplatinum levels: Relationships to cisplatin dose and Nefrotoxicity. Cancer Treat Rep* 67: 169-172, 1983.
27. Stewart DJ, Mikhael NZ, Nanji AA et al: *Renal and Hepatic Concentration of Platinum: Relationship to Cisplatin Time, Dose and Nefrotoxicity. J Clin Oncol* 3: 1251-1256, 1985.
28. Gallardo J, Beyer J, Schwella N, Fodor M.: *Protocolo Nacional de Tratamiento de Cáncer Testicular. Es Posible Mejorarlo? Rev. Chilena Cancerología (en prensa).*
29. Schibley L, Brown M, Schuttinga et al.: *Cisplatin-Based Combination Chemotherapy in the Treatment of Advanced-Stage Testicular Cancer: Cost-Benefit Analysis. J Nat Cancer Inst. 82: 186-92. 1990.*