

XIV CANCER DE LA VEJIGA, RENAL Y TESTICULAR

DR. MARC B. GARNICK

Carcinoma de vejiga

EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

En los Estados Unidos ocurren alrededor de 54,200 casos nuevos de cáncer de vejiga y 11,700 defunciones secundarias a éste cada año. Los varones resultan afectados dos a tres veces más que las mujeres.¹

Existe mayor riesgo de cáncer de vejiga en personas que fuman cigarrillos, trabajadores de industrias químicas, huleras, textiles y de acabado peletero,² y en mujeres que han ingerido grandes cantidades de fenacetina.³ La ingestión excesiva de analgésicos que contienen fenacetina se ha asociado con el desarrollo de cáncer de células transicionales. Con menos frecuencia, el cáncer vesical se asocia con exposición prolongada al alquilante antineoplásico ciclofosfamida.⁴ Un estudio sugiere que los pacientes con granulomatosis de Wegener y hematuria no glomerular tienen mayor incidencia de cáncer de vejiga inducido por ciclofosfamida y que estos pacientes deben vigilarse en forma estrecha.⁵

Se han identificado alteraciones citogenéticas que incluyen a los cromosomas 1, 5, 7, 9, 11 y 17 en muestras de cánceres vesicales, aunque no se ha establecido qué importancia tienen estos marcadores cromosómicos. La amplificación del oncogén *Ha-ras* y la metilación del oncogén *myc* se han asociado con mal pronóstico y lesiones muy indiferenciadas. Las alteraciones en el gen supresor p53 pueden relacionarse con el comportamiento biológico del cáncer de vejiga.⁶⁻⁸

En un estudio extenso, los pacientes con cáncer invasor al músculo en los que se expresaba en forma exagerada la proteína p53 tuvieron evolución más favorable que los que tenían tumores sin expresión de p53.⁹ La expresión de p53 correlacionó también con la progresión y tasa de recurrencia del cáncer de vejiga. Otros estudios han encontrado que existe poco valor predictivo adicional para el p53¹⁰ cuando se compara con la estadificación y calificación del cáncer. El valor predictivo de la expresión de p53 es promisorio, pero aún está en fase de investigación. Otros marcadores moleculares, como el factor de crecimiento semejante a insulina-II, se han asociado con cánceres de vejiga menos diferenciados.

DIAGNOSTICO

Manifestaciones iniciales

El signo inicial más común es la hematuria macroscópica e indolora. También puede haber síntomas urinarios irritativos, como disuria, urgencia urinaria o polaquiuria. La obstrucción ureteral o los síntomas producidos por metástasis viscerales u óseas son raros. De igual manera, la aparición de síntomas irritativos urinarios en un fumador en la etapa media de la vida, cuya evaluación urológica es por lo demás normal, sugiere la posibilidad de carcinoma vesical.

Patología

El epitelio de células transicionales, o urotelio, reviste el sistema colector urinario desde la pelvis renal hasta la uretra proximal. Los carcinomas de células transicionales constituyen la mayoría de los carcinomas vesicales. Los carcinomas epidermoides y los adenocarcinomas ocurren en personas que han tenido infecciones crónicas de las vías urinarias; dichos cánceres son comunes entre personas con infección debida a *Schistosoma haematobium*. Rara vez ocurre un cáncer primario de células pequeñas de la vejiga.¹¹

Los carcinomas de células transicionales se clasifican en una escala del I al IV, que describe la variación en el aspecto histológico desde bien diferenciado hasta poco diferenciado o anaplásico. Mientras más anaplásicas sean las lesiones, más agresiva tiende a ser la enfermedad.

Evaluación clínica y estadificación

El diagnóstico de carcinoma vesical se establece por evaluación cistoscópica, resección y análisis histológico de tejido anormal, muestreo por biopsia al azar de la mucosa vesical, y examen citológico urinario. Completan la evaluación la urografía excretora, el examen de la vejiga bajo anestesia y la tomografía computada de abdomen y pelvis para detectar linfadenopatías. Una vez establecido el diagnóstico, se debe evaluar la profundidad hasta la cual el tumor penetra la pared vesical, así como determinar la presencia de metástasis locales o a distancia por examen físico, radiografía de tórax y química sanguínea de rutina, además de TC de abdomen y pelvis.

Los adelantos en el análisis del ADN por citometría de flujo han sido útiles en el diagnóstico, clasificación y evaluación del pronóstico en los pacientes con cáncer de vejiga. La historia natural del cáncer de vejiga puede ser definida con más precisión cuando se agrega la citometría de flujo a los estudios citológicos e histológicos convencionales.

El cáncer vesical puede dividirse en enfermedad superficial, invasora o metastásica [ver figura 1]. La enfermedad superficial incluye (1) el carcinoma in situ (CIS), en el cual la lesión reside en la superficie de la mucosa, (2) la enfermedad en la que el tumor penetra solamente la mucosa (estadio O o Ta), y (3) la enfermedad que incluye participación submucosa (estadio A o T1).

Figura 1
Estadificación del cáncer vesical

La manera ideal de evaluar la profundidad de penetración es por medio del examen de tejido muscular obtenido durante la evaluación endoscópica.¹² Sin embargo, con frecuencia el endoscopista no puede obtener una muestra suficiente de tejido de la muscularis, y la toma de biopsias más profundas entraña el riesgo de perforación vesical. Por lo tanto, el examen bajo anestesia es un complemento de la evaluación inicial. Por desgracia, en la mayoría de los pacientes en los cuales la resección endoscópica revela enfermedad invasora también se descubre enfermedad micrometastásica de los ganglios linfáticos regionales en la cistectomía. La presencia de estas metástasis regionales pequeñas ayuda a explicar porqué es muy probable que ocurra enfermedad metastásica a distancia a pesar de un tratamiento local adecuado de la vejiga.

TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas y el pronóstico del cáncer de vejiga varían según el estadio[*ver tabla 11*].

Tabla 1 Tratamiento y pronóstico del cáncer vesical

Tipo de enfermedad	Tratamiento	Pronóstico
Superficial (carcinoma in situ, estadio O, A; tumor in situ, (Ta,T1)	Resección endoscópica	Curación de la enfermedad en el 50% de los pacientes; recurrencias múltiples en el resto
Superficial con recurrencias múltiples	Tratamiento intravesical regional, tiotepa, doxorubicina mitomicina o bacilo de Calmette-Guérin	Notable disminución en necesidad de resección endoscópica múltiple en el 50-60% de los pacientes
Invasora (estadio B1, B2, C; T2, T3a, T3b)	Cistectomía radical o simple	Supervivencia a 5 años, 40%
	Radioterapia radical	Supervivencia a 5 años, 30-40%
	Radiación preoperatoria seguida de cistectomía	Supervivencia a 5 años, 40-45 %
	Quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía o radioterapia	En evaluación
Metastásica (estadio D1; TxN+Mo)	Si la vejiga no ha sido extirpada (motivo de controversia) quimioterapia, cistectomía radioterapia o Si se extirpó la vejiga: considerar quimioterapia adyuvante	En evaluación
Metástasis a distancia (estadio D2; TxN+M+)	Quimioterapia con combinación como: (1) ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino: (2) cisplatino, metotrexate y vinblastina, con o sin doxorubicina, o (3) metotrexate y cisplatino	La mayoría de los pacientes mueren en término de 2-3 años después del inicio, que los pacientes que responden al tratamiento sobreviven más tiempo

Enfermedad superficial

Los carcinomas superficiales múltiples recurrentes se tratan con quimioterapia o inmunoterapia intravesical. La administración intravesical de muchos agentes, incluyendo tiotepa, doxorubicina, mitomicina, bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y un derivado hematoporfirínico (para tratamiento fotodinámico) ha disminuido sustancialmente el número de recurrencias superficiales y la necesidad de

resección endoscópica en ensayos controlados, pero el efecto final de dicho tratamiento aún no se ha definido.^{13,14} Investigaciones recientes sugieren que la respuesta de un paciente a la BCG intravesical puede correlacionar con la elaboración de citocinas uroteliales inducidas por la BCG. Si los niveles de interleucina-1 (IL-2) en orina están elevados después de la administración de BCG, las tasas de respuesta son más altas.^{15,16} Con el uso más diseminado de la BCG se han reportado diversos efectos adversos, incluyendo pielonefritis granulomatosa, hepatitis, irritación vesical, fiebre, sepsis y epididimitis. La *Food and Drug Administration* de los EUA ha autorizado el uso de la BCG intravesical para ciertas formas de cáncer de vejiga superficial, incluyendo carcinoma in situ.¹⁷

Los pacientes que han sido tratados por enfermedad superficial deben vigilarse cada tres meses con una evaluación cistoscópica, examen de una muestra de biopsia tomada al azar y examen citológico urinario.¹⁸ Los pacientes que están libres de enfermedad por un año se pueden evaluar cada seis meses durante el segundo y tercer años de seguimiento, y posteriormente cada año. Debe usarse tratamiento intravesical si aparecen recurrencias superficiales; se requieren tratamientos más intensivos si ocurre invasión al músculo.¹⁹

Carcinoma in situ

El CIS de la vejiga tiene expresiones muy variables y a menudo se comporta en forma agresiva. Muchos pacientes que tienen CIS de la vejiga y síntomas irritativos urinarios requieren cistectomía temprana para ayudar a evitar la invasión al músculo y el desarrollo de metástasis. Es común que el CIS acompañe al carcinoma papilar de células transicionales. El tratamiento óptimo del CIS depende de los síntomas asociados y de la citología urinaria. Los resultados positivos de la citología, junto con los síntomas irritativos que persisten después de ensayos adecuados de tratamiento intravesical, suelen justificar la extirpación de la vejiga.

Enfermedad invasora

La complicación más importante del cáncer de vejiga es la invasión más allá de la submucosa hacia la muscularis, grasa perivesical o linfáticos. Después de que estas estructuras son invadidas, es probable que ocurra enfermedad metastásica a distancia.

Los procedimientos terapéuticos tradicionales incluyen cistectomía, radioterapia radical y radioterapia preoperatoria seguida de cistectomía. Cerca del 40 al 45 por ciento de los pacientes se pueden curar con dichos tratamientos, pero gran número de pacientes mueren dentro de los cinco años siguientes como resultado de las metástasis. La radioterapia preoperatoria (por medio de diversos programas de dosis fraccionadas), seguida de cistectomía radical es el tratamiento más común para la enfermedad invasora. Puede usarse la radioterapia radical sola, que preserva la vejiga, en pacientes cuidadosamente seleccionados. Sin embargo, si las lesiones vesicales persisten está indicada la extirpación quirúrgica de la vejiga.

La cistectomía radical en los hombres generalmente se acompaña de extirpación de la próstata y vesículas seminales; en las mujeres suelen extirparse junto con la vejiga, el útero, las trompas de Falopio, los ovarios y una porción de la bóveda vaginal. La derivación urinaria más común es la urétero-ileostomía (derivación de Bricker).²⁰ El uso de técnicas reconstructivas sofisticadas que crean una vejiga artificial a partir de un segmento de tejido intestinal (bolsa de Kock)²¹ puede eliminar el uso de implementos de ostomía.

Persiste la controversia respecto al tratamiento óptimo de los pacientes con cáncer de vejiga invasor. Aunque algunos investigadores sugieren la quimioterapia neoadyuvante (i.e., preoperatoria), otros han recomendado el uso de quimioterapia adyuvante para los cánceres que invaden el músculo. En un estudio aleatorio de quimioterapia adyuvante con cisplatino, vinblastina y metotrexate después de la cistectomía radical contra cistectomía sola, la ausencia de progresión fue sustancial y significativamente mayor en los pacientes tratados con quimioterapia.²² La integración de la radioterapia en los planes de tratamiento que consiste en resección extensa del tumor y quimioterapia pueden permitir conservar la vejiga.

Enfermedad metastásica

La enfermedad en estadio D1 o D2 constituye un reto terapéutico importante. La enfermedad metastásica a distancia se desarrolla aproximadamente 18 meses después de que se detecta invasión de los ganglios linfáticos pélvicos proximales por debajo de la bifurcación de la aorta en el 70 a 80 por ciento de los pacientes. Aunque el tratamiento de la enfermedad en estadio D1 es controvertido, por lo general no son candidatos para cistectomía los pacientes en quienes se descubre invasión de los ganglios linfáticos antes de extirpar la vejiga. Se ha usado quimioterapia por vía sistémica o radioterapia para tratar el cáncer primario cuando la vejiga se deja en su sitio. En un estudio comparativo, se observó beneficio en los pacientes con invasión profunda de la vejiga o ganglios positivos que recibieron quimioterapia adyuvante posoperatoria después de la cistectomía.²³ Cuando la enfermedad metastásica se descubre después de haber extirpado la vejiga, algunos investigadores han usado quimioterapia adyuvante en un esfuerzo por disminuir la frecuencia de recidivas distantes subsecuentes.

En pacientes con invasión linfática por arriba de la bifurcación de la aorta o con metástasis en otros órganos como pulmones, hígado, o hueso (enfermedad en etapa D2), la quimioterapia por vía sistémica ha producido resultados alentadores. Sin embargo, la mayoría de los pacientes mueren dentro de los dos años siguientes a la aparición de las metástasis. Los fármacos más activos incluyen cisplatino, metotrexate, doxorrubicina, ciclofosfamida y vinblastina. Varios programas han usado combinaciones de (1) ciclofosfamida, doxorrubicina y cisplatino o (2) cisplatino, metotrexate y vinblastina, con o sin doxorrubicina.^{24,25} En un estudio prospectivo, la poliquimioterapia M-VAC (metotrexate, vinblastina, doxorrubicina [Adriamicina] y cisplatino) logró índices de respuesta y supervivencia mayores que el tratamiento con cisplatino.²⁶ La administración de factor de crecimiento hematopoyético recombinante (factor estimulador de colonias de granulocitos) ha disminuido la mielosupresión causada por el último esquema.²⁷ En muchos pacientes se han logrado respuestas completas, con mejoría en la supervivencia;

algunos de estos enfermos se han sometido a la extirpación quirúrgica de la enfermedad residual después de la quimioterapia.²⁴ Los datos sugieren que el paclitaxel puede ser eficaz en el cáncer de vejiga invasor. En la actualidad se realizan estudios que lo combinan con cisplatino.²⁸ Es claro que para mejorar la calidad de vida de estos pacientes y aumentar las tasas de curación se requiere de un equipo multidisciplinario formado por cirujanos urólogos, oncólogos médicos, radioterapeutas, y profesionistas dedicados a la rehabilitación.²⁹

Carcinoma de células transicionales de la pelvis renal y ureteros

El carcinoma de células transicionales de la pelvis renal es responsable de alrededor del 5 al 10 por ciento de las neoplasias renales. Además de los carcinógenos industriales que se asocian con el cáncer vesical, el abuso de analgésicos (generalmente de fenacetina) y la nefropatía de los Balcanes (una enfermedad renal crónica endémica en pequeñas regiones de Bulgaria, Rumania y la antes Yugoslavia) se asocian con este tipo de tumores. El síntoma inicial es la hematuria macroscópica e indolora durante toda la micción. El tipo y la localización de la lesión se establecen mediante citología urinaria, cistoscopia y pielografía retrógrada con biopsia por cepillado. El tratamiento es quirúrgico y por lo común consiste en nefroureterectomía radical más la resección del reborde de vejiga que contiene el orificio ureteral ipsilateral. Este último procedimiento se realiza en el muñón y orificio ureterales. Los pacientes tratados por carcinoma de células transicionales de la pelvis renal deben ser vigilados con cistoscopia de rutina y citología urinaria. Posteriormente, muchos de estos pacientes desarrollan carcinoma vesical o carcinoma ureteral contralateral. La quimioterapia para el cáncer metastásico es similar a la que se administra en pacientes con cáncer de vejiga.

Carcinoma de células renales

El cáncer renal es quizá el más enigmático de los tumores urológicos. Las múltiples formas de presentación, que incluyen fenómenos paraneoplásicos, pueden desafiar al clínico más astuto. A menudo los síntomas no indican alteraciones renales. La mayoría de los datos sugieren que el epitelio de los túbulos contorneados proximales, y no el tejido suprarrenal, constituye el origen de los tumores de células renales, por lo que el término de hipernefroma no es adecuado para designar a este tipo de cáncer.³⁰⁻³²

EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

Cada año se diagnostican 27,600 nuevos casos de cáncer renal y ocurren 11,300 muertes por éste en los Estados Unidos.¹ Los varones afectados exceden en número a las mujeres en proporción de dos a uno. La incidencia de edad máxima es a los 60 años.

Entre los factores de riesgo se incluyen tabaquismo intenso y exposición ocupacional al cadmio. Las formas familiares de la enfermedad se han asociado con traslocaciones genéticas entre los cromosomas 3 y 8 ó 3 y 11. Además, las facomatosis, como la enfermedad de von Hippel-Lindau se asocian con cáncer

de células renales que con frecuencia es multifocal o bilateral. El gen causante de esta enfermedad se ha relacionado con la presencia del oncogén *raf-1* en el cromosoma 3.^{33,34}

DIAGNOSTICO

Síntomas iniciales

Los pacientes presentan síntomas producidos por la neoplasia local, por fenómenos paraneoplásicos o por otras complicaciones generalizadas de la enfermedad; la triada clásica de hematuria, masa abdominal y dolor en el flanco, aunque muy sugestiva de neoplasia renal, ocurre en menos del 10 por ciento de los casos. Los datos más frecuentes incluyen hematuria (70 por ciento de los casos), dolor en el flanco (50 por ciento), masa palpable (20 por ciento), fiebre (15 por ciento) y eritrocitosis (< 5 por ciento). Datos menos frecuentes pero sugestivos incluyen edema de aparición aguda en los miembros inferiores y, en varones, aparición de varicocele izquierdo, que generalmente indica que hay bloqueo de la vena gonadal izquierda en su punto de entrada a la vena renal izquierda por un trombo tumoral.³⁵ Los fenómenos paraneoplásicos adicionales y las alteraciones en los exámenes de laboratorio incluyen eosinofilia, aumento de la velocidad de sedimentación globular y secreción ectópica de diversas sustancias parecidas a hormonas, tales como compuestos similares a hormona paratiroidea, prostaglandinas, prolactina, renina, gonadotropinas y esteroides. Otras manifestaciones raras incluyen alteraciones en la función hepática y desarrollo de insuficiencia cardíaca de gasto alto, probablemente secundaria a la formación de fístulas arteriovenosas.^{36,37}

Clasificación tumoral

En el pasado los carcinomas renales se clasificaban con base en el tipo celular y el patrón de crecimiento. Los tipos celulares incluyen de células claras, en huso y oncocíticas, y los patrones son acinar, papilar y sarcomatoide. Esta clasificación se ha transformado para reflejar en forma más exacta los aspectos morfológicos, histoquímicos y moleculares de los diferentes tipos de adenocarcinoma.^{38,39} Se han identificado cinco tipos distintos de adenocarcinomas. Estos incluyen de células claras, cromofílicos, cromofóbicos, oncocíticos y de conductos colectores [*ver tabla 2*]. Cada uno de estos tipos tiene un patrón de crecimiento, célula de origen y características citogenéticas únicos.

Tabla 2 Clasificación patológica del carcinoma de células renales

Tipo de carcinoma	Patrón de crecimiento	Célula de origen	Características citogenéticas		Incidencia (%)
			Principales	Menores	
Células claras	Acinar o sarcomatoide	Túbulo proximal	-3p	+5,+7,+12,-6q,-8p,-9,-14q,-Y	75-85
Cromofílico*	Papilar o sarcomatoide	Túbulo proximal	+7,+17,-Y	+12,+16,+20,-14	12-14
Cromofóbico	Sólido, tubular o sarcomatoide	Célula intercalada del conducto colector cortical	Hipoploidía	-	4-6
Oncocítico	Tipificado por nidos tumorales	Célula intercalada del conducto colector cortical	No determinada	-	2-4
Conductos colectores	Papilar o sarcomatoide	Conducto colector medular	No determinada	-	1

* Estos tumores se clasificaban antes como tumores papilares

Evaluación clínica

Cualquier evidencia en la historia clínica, en el examen físico, o en los exámenes de laboratorio, que sugiera una alteración renal, requiere de urografía excretora o ultrasonografía renal [ver figura 2]. A menudo se encuentra evidencia circunstancial de una lesión ocupativa en el riñón, por ejemplo, alteraciones radiológicas, durante la evaluación de una enfermedad no relacionada. La ultrasonografía renal ayuda a distinguir los quistes simples de alteraciones más complejas. Un quiste simple se define sonográficamente por la ausencia de ecos internos, por la presencia de bordes regulares y por la transmisión de la onda de ultrasonido; si se encuentran las tres características, lo más probable es que el quiste sea benigno. Aunque en alguna época se realizó la punción sistemática de los quistes en el diagnóstico de las lesiones quísticas renales, este procedimiento no es necesario para los pacientes

asintomáticos que no tengan hematuria. En estos pacientes se recomienda la repetición periódica del examen con ultrasonido. Si ocurre cualquier cambio en la lesión, se debe considerar la punción del quiste, aspiración con aguja o evaluación posterior por TC abdominal.

Figura 2
Diagnóstico de una masa renal

Si no se cumplen los criterios sonográficos para diagnosticar quistes simples, o si la urografía excretora es compatible con un tumor sólido o complejo, debe llevarse a cabo una TC. Después de demostrar una neoplasia renal, es necesario descartar la presencia de metástasis a las venas renales o a la vena cava. A menudo la TC y la IRM son útiles para descartar estas complicaciones. La arteriografía renal, sola o combinada con cavografía, complementa la TC y es de utilidad para planear la intervención quirúrgica. Si se sospecha una neoplasia renal, hay que realizar una evaluación en búsqueda de metástasis distantes. Esta evaluación incluye pruebas rutinarias de química sanguínea, radiografía de tórax, rastreo óseo y pruebas de función hepática. No está indicado llevar a cabo una TC de cráneo si no existen síntomas neurológicos.

Estadificación

El carcinoma renal puede estadificarse usando uno de dos sistemas usados en forma común⁴⁰ [ver tabla 3]. El sistema TNM (tumor, ganglios, metástasis) es más específico pero más complicado, la modificación del sistema de estadificación de Robson es más práctica y se usa más en los Estados Unidos. En el sistema de Robson, el estadio I representa el cáncer que está limitado a la cápsula renal; el estadio II indica invasión a través de la cápsula renal, pero sin rebasar la fascia de Gerota, el estadio III indica invasión de ganglios linfáticos regionales, de la vena renal ipsilateral o de la vena cava; el estadio IV indica la presencia de metástasis distantes.

Tabla 3 Comparación de los sistemas modificado de Robson y TNM para estadificar el adenocarcinoma renal

Estadio de Robson modificado	T	N	M
I -confinado a la cápsula renal	T1 (pequeño) T2 (grande)	No	Mo
II -atraviesa la cápsula, confinado a la fascia de Gerota	T3a	No	Mo
IIIA -afección de la vena renal	T3b	No	Mo
IIIB -afección linfática	T1-3b	N1-4	Mo
IV -afección a órganos contiguos o diseminación metastásica	T1-3b	No-4 No-4	Mo M1

La tasa de supervivencia a 5 años es del 60 al 75 por ciento para la enfermedad en estadio I, del 47 al 60 por ciento para la enfermedad en estadio II, del 25 al 50 por ciento para la enfermedad en estadio III sin participación de ganglios linfáticos regionales, del 10 al 15 por ciento para la enfermedad en estadio III que invade ganglios linfáticos regionales, y menos del cinco por ciento para la enfermedad en estadio IV.

TRATAMIENTO

Manejo quirúrgico de la enfermedad localizada

El tratamiento estándar para el adenocarcinoma renal clínicamente limitado al riñón es la nefrectomía radical, que suele incluir extirpación del riñón, la fascia de Gerota, la glándula suprarrenal ipsilateral y los ganglios linfáticos hiliares regionales. El valor de la linfadenectomía hiliar amplia consiste en su capacidad para proporcionar información diagnóstica, rara vez existe un motivo terapéutico para realizar este procedimiento. En el pasado se extirpaba la glándula suprarrenal ipsilateral en forma rutinaria, pero en la actualidad la mayoría de los datos indican que el procedimiento se realiza en menos del cinco por ciento de los casos, con más frecuencia cuando existen lesiones grandes del polo superior.⁴¹ La adrenalectomía ipsilateral se reserva para los pacientes con glándulas de apariencia anormal o crecidas según la TC, o cuando existen lesiones renales grandes en el polo superior, en donde es más probable que exista extensión directa del tumor.

La nefrectomía parcial (cirugía preservadora de nefronas) ha obtenido popularidad, especialmente para

los pacientes con tumores pequeños, los que tienen riesgo de tumores bilaterales y aquellos en los que el riñón contralateral está en riesgo por la presencia de otras enfermedades sistémicas, como diabetes e hipertensión.^{42,43} La principal preocupación asociada con la nefrectomía parcial es el riesgo de recurrencia del tumor en el riñón operado, porque muchos cánceres renales pueden ser multicéntricos. Se han observado tasas de recurrencia local de cuatro a 10 por ciento, e incluso menores cuando se realiza nefrectomía parcial para lesiones pequeñas (< 3 cm) y el riñón contralateral es normal. Sin embargo, las lesiones de localización central siguen requiriendo de nefrectomía radical. En los pacientes sometidos a nefrectomía parcial se requiere de vigilancia frecuente, por medio de TC o ultrasonido.

Ocurre afección de la vena cava inferior principalmente con los tumores renales del lado derecho, y suele asociarse con metástasis en casi el 50 por ciento de los pacientes. La obstrucción de la vena cava puede sugerir el diagnóstico, y se caracteriza por distensión abdominal con ascitis, disfunción hepática, síndrome nefrótico, venas colaterales en la pared abdominal, varicocele, malabsorción o embolia pulmonar. La localización anatómica del trombo en la cava tiene importancia pronóstica, las lesiones supradiafragmáticas, que pueden afectar el corazón, pueden extirparse, pero el pronóstico es malo. Los pacientes con trombos subdiafragmáticos tienen mejor tasa de supervivencia a cinco años, aunque suele ser menor del 50 por ciento. Se requiere un equipo de especialistas para el tratamiento quirúrgico de estos pacientes, en especial si se contempla la trombectomía del tumor cardíaco.

El papel de la cirugía en el tratamiento de la enfermedad metastásica, sea como presentación inicial o después durante la evolución del paciente, sigue siendo motivo de controversia. Aunque la mayoría de los datos que apoyan la nefrectomía más metastasectomía son anecdóticos, muchos pacientes con cáncer renal sincrónico y un nódulo pulmonar aislado pueden ser candidatos para resección quirúrgica de ambas lesiones. De igual modo, los pacientes que desarrollan una lesión aislada en el hígado o pulmón algún tiempo después de la extirpación del riñón pueden ser candidatos para la extirpación quirúrgica de las metástasis. Sin embargo, incluso cuando se realice cirugía agresiva, la mayoría de los pacientes tiene mala evolución. La práctica de realizar nefrectomía en pacientes con enfermedad metastásica diseminada como medio para mejorar la respuesta al tratamiento sistémico también es motivo de controversia. Muchos programas de investigación incluyen esta resección, aunque en la actualidad la práctica debe considerarse aún en etapa experimental. Sin embargo, el paciente con excelente respuesta al tratamiento sistémico puede ser considerado candidato a nefrectomía. Por último, debido a que muchos tumores renales pueden volverse muy grandes, puede realizarse nefrectomía paliativa (en el caso de enfermedad metastásica), en especial si el paciente sufre hematuria o dolor no controlables, o tiene catabolismo importante por la masa tumoral.

Manejo sistémico de la enfermedad avanzada

Ningún protocolo o programa de tratamiento para el cáncer renal metastásico ha demostrado ser del todo eficaz. Por lo tanto, la mayoría de los médicos que tratan a los pacientes con este padecimiento confían en las terapias novedosas, incluyendo modificadores de la respuesta biológica, antineoplásicos experimentales, agentes de diferenciación (como el ácido retinoico), vacunas o terapia génica.

Es bien sabido que el cáncer renal puede desencadenar una respuesta inmune en el huésped, causando remisiones espontáneas del cáncer. Aunque raro, este fenómeno ha inspirado a muchos investigadores a estudiar agentes que pueden aumentar el sistema inmunológico del organismo. Los agentes más estudiados incluyen los interferones, las interleucinas, las citocinas, los tratamientos celulares y combinaciones de estos agentes.

El tratamiento con interferón recombinante, que utiliza moléculas de interferón alfa, interferón beta o interferón gama ha causado respuestas en alrededor del 12 al 20 por ciento de los pacientes tratados.^{44,45} Aunque sus efectos son numerosos, los interferones demuestran actividad antiproliferativa contra los carcinomas de células renales in vitro, estimulan la función inmune celular y pueden modular la expresión de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad. Se han observado respuestas en muchas áreas anatómicas, aunque los pacientes sometidos a nefrectomía previa y con metástasis pulmonares aisladas que por lo demás están bien pueden tener tasas de respuesta más altas. La duración de la respuesta suele ser menor de dos años, aunque se han observado remisiones duraderas en algunos pacientes seleccionados. Los interferones se han combinado con otros modificadores inmunes y agentes quimioterápicos, pero estas combinaciones no han causado mejoría real en la evolución de los pacientes en estudios a gran escala. Varios estudios pequeños han combinado interferón con IL-2 y agentes quimioterápicos (v.gr., fluorouracilo) y han demostrado resultados preliminares promisorios.

La IL-2 ha recibido una gran atención como un tratamiento potencial para el carcinoma de células renales.⁴⁶ Este agente aumenta tanto la proliferación como la función de los linfocitos que participan en el reconocimiento de antígenos y la eliminación de los tumores. Los estudios iniciales utilizaron dosis muy altas de IL-2 en asociación con poblaciones de células linfoides que crecieron ex vivo y maduraron bajo la influencia de la IL-2. Estos esquemas causaron toxicidad importante, incluyendo muertes, junto con resultados terapéuticos tempranos y alentadores. Por desgracia, los resultados positivos iniciales no han sido consistentes. En la actualidad los esfuerzos se dirigen a manipular en forma selectiva las características de incremento inmunológico del tratamiento, con reducción de los efectos tóxicos. En varios estudios recientes las dosis más bajas de IL-2 sin componentes celulares han dado resultados favorables y menos toxicidad.

La toxicidad de la IL-2 se relaciona con alteraciones en la permeabilidad vascular que originan un síndrome de fuga capilar. Aunque el medicamento ha sido autorizado por la FDA de los EUA para el manejo de pacientes con carcinoma de células renales metastásico, su uso debe limitarse a los pacientes que toleren los efectos adversos y tengan una función cardíaca, renal, pulmonar y hepática aceptable.

Continúan estudiándose terapias experimentales para el carcinoma de células renales.⁴⁷ Muchos de estos enfoques están en investigación e incluyen citocinas novedosas como la IL-12, combinaciones de agentes biológicos con o sin quimioterápicos, administración de quimioterapia con ritmo circadiano, vacunas, varias formas de terapia celular y terapia génica. Aunque todos estos tratamientos tienen una justificación preclínica científica, ninguno, por desgracia, ha demostrado ser eficaz. El hecho dramático

es que casi el 50 por ciento de todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma renal mueren por la enfermedad antes de cinco años, y una proporción importante presentan estadios de diseminación avanzada.

Cáncer de testículo

Ha surgido un gran entusiasmo acerca del tratamiento del cáncer testicular, ya que este tumor representa una neoplasia sólida que puede ser curada incluso en sus estadios avanzados y metastásicos. Aunque el cáncer testicular es relativamente raro, es el cáncer más común en los hombres jóvenes. Su alta tasa de curación tiene una gran importancia emocional, socioeconómica y psicológica para la población afectada.

EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

Cada año se diagnostican 7,260 casos de cáncer testicular. La incidencia de esta neoplasia es mayor entre los 20 a 35 años de edad, aumenta también en la infancia temprana,¹ y es baja después de los 40 años. Alrededor de 350 pacientes mueren por cáncer de testículo cada año en EUA. Las personas de raza blanca se afectan más que las de raza negra, en quienes este padecimiento es raro. Es más probable que una lesión testicular que sugiera un cáncer en un paciente mayor de 50 años sea un linfoma y no un carcinoma de células germinales.

La criptorquidia o falta de descenso testicular es el factor de riesgo más importante.⁴⁸ Los antecedentes de orquitis por parotiditis o de hernia inguinal también aumentan el riesgo,⁴⁹ pero la progenie masculina de mujeres que recibieron dietilestilbestrol no parecen tener mayor riesgo de cáncer de testículo.⁵⁰ Tanto el testículo criptorquídico ipsilateral como el contralateral que descendió en forma normal pueden estar propensos a desarrollar la enfermedad. Se recomienda realizar orquidopexia antes de los dos años de edad en los pacientes con criptorquidia para reducir el riesgo de cáncer de testículo. Debe corregirse el testículo criptorquídico unilateral en todo paciente menor de 35 años, por lo general los pacientes mayores de esta edad no deben ser operados.⁵¹

Varios marcadores citogenéticos se asocian con el cáncer de células germinales del testículo. El isocromosoma 12p se encuentra presente en la mayoría de las neoplasias de células germinales y, cuando existe en copias múltiples puede asociarse con mal pronóstico.⁵¹

DIAGNOSTICO

Manifestaciones iniciales

Las manifestaciones iniciales son variables. La mayoría de los pacientes buscan atención médica debido a que tienen una masa o nódulo indoloro en el testículo. El dolor testicular, la disuria u otros síntomas urológicos son poco frecuentes. Con frecuencia, las lesiones dolorosas del escroto se diagnostican y se tratan como epididimitis antes de que se pueda establecer el diagnóstico de cáncer de testículo. De

hecho, puede ocurrir epididimitis simultánea en pacientes con cáncer del testículo, lo que ayudaría en parte a explicar el dolor. Se debe sospechar una neoplasia testicular cuando los síntomas persistan después del tratamiento adecuado para la epididimitis.

La induración difusa del testículo, sin nódulo aislado, también puede ser la alteración inicial. El crecimiento rápido y doloroso del testículo casi siempre es causado por hemorragia de una neoplasia, complicación que se asocia con ciertos subtipos histológicos. Otras manifestaciones iniciales poco frecuentes incluyen pérdida de peso, ginecomastia, linfadenopatía supraclavicular, obstrucción ureteral, dolor abdominal o lumbar causado por adenopatía retroperitoneal y disnea secundaria a metástasis pulmonares. El examen físico cuidadoso del testículo puede sugerir el diagnóstico. El ultrasonido puede completar el examen físico, y casi siempre es útil para definir mejor las alteraciones del parénquima testicular.⁵² En ocasiones la IRM puede aclarar el diagnóstico, cuando los resultados del examen físico y del ultrasonido son dudosos.

Una vez que se tiene una sospecha firme de cáncer testicular, se debe tomar una muestra de sangre para medir marcadores tumorales.⁵³ Con base en los síntomas, en los datos a la exploración física y en los resultados ultrasonográficos compatibles con cáncer de testículo, se realiza una orquiectomía radical inguinal alta. Enseguida se confirma el diagnóstico por medio del examen histológico del testículo extirpado. Nunca se debe llevar a cabo una biopsia transescrotal u orquiectomía transescrotal si existe la posibilidad de cáncer testicular. El drenaje linfático del testículo, a través de los linfáticos retroperitoneales entre la primera y tercera vértebras lumbares, es muy distinto del del escroto, que pasa a través de los ganglios inguinales superficiales y profundos. La herida en el escroto puede predisponer a recurrencias locales o inguinales y a diseminación metastásica a los linfáticos inguinales. Dichas recurrencias regionales son raras después de una orquiectomía inguinal radical alta.

Patología

Los tumores de células germinales, que equivalen al 95 por ciento de las neoplasias malignas del testículo, pueden subdividirse, de acuerdo con sus características patológicas, en seminomas y no seminomas.⁵⁴ Los seminomas se caracterizan por una población uniforme de células que tiene citoplasma claro y por la presencia de estroma fibroso, infiltración linfocítica y reacciones granulomatosas. Del cinco al siete por ciento de las seminomas puros pueden contener células gigantes sincitiotrofoblásticas productoras de gonadotropina coriónica humana (GCh). Entre los tumores no seminomatosos, el cáncer de células embrionarias, el teratoma y el coriocarcinoma son las variedades más comunes. Con fines terapéuticos, aunque un cáncer de células germinales sea 95 por ciento seminomatoso, la presencia de cualquier elemento no seminomatoso obliga a su clasificación como tumor no seminomatoso.

La distinción entre seminoma y tumor no seminomatoso es importante para la clasificación en estadios y el tratamiento subsecuente. Las lesiones seminomatosas son bastante radiosensibles, mientras que los tumores no seminomatosos tienden a ser radorresistentes.⁵⁵ Además, las características clínicas de los dos tejidos son distintas. Los seminomas a menudo dan metástasis a través de los linfáticos regionales

hacia el retroperitoneo, mediastino y ganglios linfáticos supraclaviculares. En contraste, los tumores no seminomatosos invaden a través del tejido linfático y también se diseminan por vía hematógena hacia las vísceras, especialmente al hígado o a los pulmones.

Una lesión precursora del cáncer testicular, denominada carcinoma in situ o neoplasia intraepitelial testicular, puede encontrarse en el testículo contralateral de pacientes con cáncer testicular establecido.⁵⁶

Marcadores tumorales

Los tumores de células germinales del testículo con frecuencia producen marcadores biológicos detectables en la sangre periférica por medición de técnicas sensibles de inmunoensayo.^{52,57} Dos marcadores útiles son la α -fetoproteína (AFP) y la GCh. Los tumores de células embrionarias, incluyendo los del saco embrionario y los del seno endodérmico, a menudo producen AFP; su vida media biológica es de alrededor de 6 días. Los seminomas puros nunca elaboran AFP, por lo que una elevación en los niveles de este marcador indicará la existencia de elementos no seminomatosos, que pueden estar ocultos en el testículo o en focos de metástasis. La GCh se produce en las células gigantes sincitiotrofoblásticas que se encuentran más a menudo en el coriocarcinoma, en componentes de células embrionarias y, rara vez, en seminomas puros. La vida media biológica de la GCh es de alrededor de 24 horas. Las determinaciones de AFP y de GCh son útiles para vigilar la respuesta al tratamiento; pueden aparecer en la sangre semanas o meses antes de que se pueda detectar clínica o radiológicamente la enfermedad metastásica.

Estadificación

El propósito de la clasificación en estadios es determinar si el cáncer está localizado en el testículo, si ha invadido los linfáticos regionales o si se ha diseminado. Los métodos de clasificación y tratamiento están muy influenciados por el aspecto histológico del material obtenido en la orquiectomía.

La evaluación estándar incluye un examen físico cuidadoso, rastreo tomográfico abdominal y pélvico para evaluar la presencia de adenopatías retroperitoneales o participación visceral, una radiografía de tórax, con o sin tomografía pulmonar, determinaciones de química sanguínea rutinarias y determinaciones de AFP y GCh. En alguna época, la linfangiografía bipedia fue un procedimiento crucial para la clasificación en estadios, pero actualmente los equipos sofisticados de TC brindan información similar. Los resultados de estos estudios no invasivos permiten la clasificación de la enfermedad en estadio I, estadio II inicial, estadio II avanzado y estadio III [ver tabla 4].⁵⁸

Tabla 4 Estadificación del cáncer testicular

<i>Etapas</i>	<i>Características</i>
I	Tumor limitado al testículo; sin evidencia clínica o radiográfica de cáncer después de la orquiectomía
II (temprano)	Adenopatía retroperitoneal <5 cm demostrada por TC
II (avanzado)	Adenopatía retroperitoneal <5 cm demostrada por TC; un tumor palpable >5 cm se puede considerar indicador de enfermedad en estadio III
III*	Metástasis viscerales por debajo del diafragma (v.gr., hepáticas o intestinales), o cualquier enfermedad presente por arriba del diafragma

* Los tumores en estadio III pueden subdividirse en: de mínimo, moderado o alto riesgo, dependiendo de la localización y diseminación tumoral.

En la mayoría de los casos en los que el examen histológico confirma la presencia de un seminoma puro, los niveles de los marcadores biológicos son normales. Si la AFP está elevada, el paciente debe recibir el tratamiento que corresponde a un tumor no seminomatoso, aunque el aspecto histológico indique seminoma puro. Si la GCh está elevada, y se acompaña de datos histológicos compatibles con seminoma, el patólogo debe revisar el material de orquiectomía para identificar las células gigantes sincitiotrofoblásticas; de otro manera, pueden surgir dudas acerca de que existan focos ocultos de componentes no seminomatosos productores de GCh.

TRATAMIENTO

La diferenciación histológica entre los seminomas y los tumores no seminomatosos, combinada con la distinción entre la enfermedad en etapas tempranas (estadio I o estadio II temprano) y avanzadas (estadio II avanzado o estadio III), brindan un marco adecuado para el tratamiento después de la orquiectomía[ver tabla 5].

Tabla 5 Tratamiento del cáncer de testículo

Estadio	Seminomatoso	No semonimatoso
I	Orquiectomía seguida de radioterapia a los ganglios linfáticos periaórticos e iliacos (3,000 cGy) o vigilancia*	Orquiectomía seguida de disección linfática retroperitoneal, u Orquiectomía sola, seguida de observación*
II (temprano)	Orquiectomía seguida de radioterapia a los ganglios linfáticos periaórticos e iliacos (3,000 cGy) y refuerzo a sitios de enfermedad conocida (600 cGy)	Orquiectomía seguida de disección linfática retroperitoneal, con o sin poliquimioterapia, u Orquiectomía seguida de poliquimioterapia
II (avanzado) o III	Orquiectomía seguida de poliquimioterapia, con radiación en áreas de alteración radiográfica residual o sin ella	Orquiectomía seguida de poliquimioterapia con cirugía citorreductora o sin ella; si el material quirúrgico revela tejido tumoral viable se administrará quimioterapia adicional

* Debe hacerse dentro de un protocolo clínico con vigilancia cuidadosa y en un paciente que cumpla el tratamiento.

Seminoma

Los pacientes con seminoma temprano (tomografía computada abdominal normal o linfadenopatía retroperitoneal menor de 5 cm) deben recibir radioterapia abdominal, en dosis de 3,000 cGy a los ganglios periaórticos e iliacos, con un refuerzo de 600 cGy a los sitios de enfermedad conocidos.²⁴ Cuando se aplica radiación de esta manera después de la orquiectomía, el índice de curación para la enfermedad en estadio I es del 95 al 97 por ciento, y la supervivencia después del tratamiento para la enfermedad en estadio II temprano es del 85 al 90 por ciento. Por lo general no se usa radioterapia mediastinal ni supraclavicular profiláctica en los pacientes con seminoma temprano. Algunas instituciones han continuado la vigilancia de los pacientes con seminoma después de la orquiectomía sin tratamiento adicional, excepto en las recaídas. En el pasado, los pacientes que tenían seminoma avanzado (masas retroperitoneales grandes o metástasis al mediastino) recibían a menudo radiación en campos anatómicos que incluían los linfáticos subdiafragmáticos, todo el abdomen, el mediastino y los ganglios linfáticos supraclaviculares; sin embargo, sólo se alcanzaban tasas de supervivencia de 40 a 70 por ciento. Además, la exposición a la radiación disminuía la posibilidad de administrar quimioterapia

mielosupresora subsecuente para las recurrencias.

Por fortuna, el cáncer testicular es muy sensible a la quimioterapia. Los programas iniciales a base de clorambucil, metotrexate y dactinomicina⁵⁹ fueron reforzados por la introducción de vinblastina y bleomicina.⁶⁰ Posteriormente, el agregar un fármaco más activo, como el cisplatino, mejoró en forma notable la tasa de respuestas y la duración de las mismas, comparado con la cirugía, la radioterapia y la dactinomicina. Sin embargo, los tumores extragonadales primarios de células germinales no responden bien al tratamiento, incluso cuando se usa cisplatino [*ver adelante*, Síndrome de células germinales extragonadal].

Los agentes quimioterapéuticos más empleados para el tratamiento del cáncer testicular son el cisplatino, el etopósido y la bleomicina. Otros agentes con excelente actividad son la vinblastina, la ifosfamida, la dactinomicina, la doxorubicina y la ciclofosfamida. El carboplatino tiene actividad limitada y no sustituye al cisplatino. El esquema de tratamiento más empleado incluye la combinación triple de cisplatino, etopósido y bleomicina. Por lo general se administran tres ciclos de este programa durante nueve semanas. Varios estudios han sugerido que la combinación de cisplatino y etopósido durante 12 semanas puede tener una eficacia semejante. Sin embargo, la mayoría de las autoridades prefieren y recomiendan la combinación de tres medicamentos.

Actualmente se recomienda la quimioterapia con un esquema que incluya cisplatino como tratamiento inicial después de la orquiectomía para el seminoma avanzado.^{61,62} Al completar la quimioterapia se reclasifica la enfermedad. Si no se ha obtenido una remisión completa, está justificada la observación ulterior sola; como alternativa, se puede considerar la quimioterapia adicional o la radioterapia. La supervivencia en pacientes tratados por seminoma en estadio III es del 80 al 85 por ciento.

Tumores no seminomatosos

Después de la orquiectomía los tumores no seminomatosos en estadio I se tratan rutinariamente con disección linfática retroperitoneal. Esta operación se justifica por la baja sensibilidad de la evaluación no invasiva de los linfáticos retroperitoneales, las TC abdominales dan resultados falsos negativos en 35 a 45 por ciento de los pacientes con tumores no seminomatosos en estadio clínico I.⁶³ De esta manera, la resección quirúrgica de los ganglios linfáticos retroperitoneales sirve simultáneamente como tratamiento y para valorar la necesidad de administrar tratamiento adicional. Cuando se detecta enfermedad microscópica y se extrae con la disección de los ganglios retroperitoneales, la tasa de curación es del 85 al 90 por ciento.⁶⁴ Los avances en la disección de ganglios linfáticos retroperitoneales pueden preservar la eyaculación en algunos pacientes con afección retroperitoneal poco extensa o en aquéllos sometidos a exploración quirúrgica en el estadio I de la enfermedad.⁶⁵

El tratamiento óptimo de los tumores no seminomatosos acompañados de linfadenopatías retroperitoneales menores de 5 cm por TC (estadio II temprano) es motivo de controversia. Aunque la disección de los ganglios linfáticos puede ser curativa, la frecuencia de recaídas después de este

procedimiento es del 30 al 45 por ciento. Si se lleva a cabo este procedimiento y hay recaídas, se puede administrar poliquimioterapia.⁶⁶ También puede administrarse quimioterapia como un adyuvante a los procedimientos quirúrgicos antes de que ocurra una recaída. Como alternativa, se puede usar poliquimioterapia al principio, seguida de disección de los ganglios retroperitoneales si la enfermedad no se resuelve; de este modo, puede evitarse en algunos pacientes la resección de ganglios linfáticos.⁶⁷

Después de la orquiectomía los pacientes que tienen cáncer testicular no seminomatoso en estadio II avanzado o estadio III, recibirán un esquema de quimioterapia que contenga cisplatino, bleomicina y etopósido durante nueve semanas. Al completar este esquema se reclasifica la enfermedad de acuerdo con los parámetros físicos, radiográficos y bioquímicos. Si los marcadores tumorales no son normales, se debe llevar a cabo la resección quirúrgica de estos tumores, también llamada cirugía citorreductora.⁶⁸ Es difícil anticipar la histología de dichos tumores residuales en la etapa preoperatoria. Cerca del 10 a 15 por ciento contiene tejido tumoral viable, 40 por ciento son fibróticos, necróticos o hemorrágicos, y el 45 por ciento restante muestran la llamada transformación teratomatosa. Se piensa que la transformación teratomatosa medida por la quimioterapia se debe a inducción de diferenciación del tumor primario hacia un teratoma o selección de las células teratomatosas que ya existían en la masa tumoral. No está indicado administrar quimioterapia posquirúrgica si se encuentra fibrosis, necrosis, hemorragia o teratoma. Sin embargo, si se demuestra la presencia de cáncer viable, se administra quimioterapia adicional.

Si los marcadores biológicos continúan siendo positivos después de la quimioterapia inicial, debe administrarse quimioterapia adicional para normalizar la concentración de los marcadores antes de intentar la cirugía citorreductiva. Los programas de tratamiento de segunda línea en pacientes que han recaído o se vuelven refractarios a la quimioterapia inicial pueden lograr remisiones duraderas y curaciones. Estos programas incluyen agentes diferentes a los del esquema inicial, como vinblastina e ifosfamida, además del cisplatino. Para los pacientes con características pronósticas adversas, como las presentaciones extragonadales o la enfermedad muy voluminosa, pueden considerarse programas que incluyen trasplante de médula ósea o poliquimioterapia con cisplatino e ifosfamida.

Se recomienda el uso concomitante de mesna para proteger al urotelio de los efectos adversos de la ifosfamida, sobre todo cistitis hemorrágica.

Algunos pacientes presentan resolución completa de las alteraciones físicas, radiográficas y bioquímicas después de la quimioterapia inicial. Estos pacientes no suelen requerir quimioterapia o cirugía adicional.

Todos los pacientes deben ser vigilados de manera meticulosa y se les debe realizar examen físico, radiografía de tórax y pruebas de marcadores serológicos cada mes durante 18 a 24 meses.

Posteriormente, la frecuencia de los exámenes de vigilancia puede disminuirse. Sin embargo, todos los pacientes deben vigilarse de por vida, porque existe una incidencia pequeña de recaídas tardías o tumores primarios posteriores. El objetivo de estos exámenes consiste en detectar cualquier recurrencia cuando la cantidad de células tumorales es mínima.

Cerca del 85 por ciento de los pacientes con seminoma avanzado que son tratados de esta forma tienen remisión completa, y es posible que se logre la curación. Además, el índice de recurrencias después de la remisión completa es muy bajo. Sin embargo, existen algunas formas de enfermedad avanzada que están relacionadas con menor tasa de remisión completa y curación, e índices más altos de recurrencia. Estas formas se caracterizan por presentaciones extragonadales, por afección intestinal, de la vena cava inferior, del sistema nervioso central u óseo; o con concentraciones muy altas de GCh. Los tratamientos actuales son inadecuados en estas formas de la enfermedad.⁶⁹ Se están evaluando modificaciones en la duración y en las dosis de la quimioterapia para mejorar los resultados en estos casos.

Efectos colaterales del tratamiento curativo

La radioterapia o la disección de ganglios retroperitoneales pueden ocasionar infertilidad. La protección meticulosa del testículo contralateral durante la radioterapia y una modificación de la técnica quirúrgica (v.gr., el uso de la llamada disección limitada⁶⁹) pueden ayudar a disminuir la incidencia de pérdida de la fertilidad en pacientes que son tratados con enfermedad temprana.

Debido al alto riesgo de infertilidad, que puede resultar del tratamiento o de la misma enfermedad, se puede considerar el almacenamiento de esperma en bancos antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes que serán sometidos a radioterapia o disección de ganglios retroperitoneales por cáncer testicular incipiente, no suele resultar nocivo retrasar 10 a 14 días el tratamiento para almacenar el esperma. Sin embargo, en pacientes con enfermedad avanzada, en quienes está indicada la quimioterapia, el retraso antes de iniciar el tratamiento es potencialmente peligroso. Además, es muy baja la probabilidad de que en dichos pacientes se cumplan los requisitos necesarios para almacenar esperma en bancos (v.gr., cuenta de esperma, motilidad, morfología y viabilidad después de procedimientos de congelación y deshielo).

Los principales efectos colaterales de los programas de quimioterapia con cisplatino, vinblastina y bleomicina incluyen mielosupresión, nefrotoxicidad, náusea y vómito, pérdida de peso, anemia, íleo parálítico, toxicidad pulmonar, ototoxicidad, neuropatía periférica, fenómeno de Raynaud, hipomagnesemia y estomatitis. La sustitución de vinblastina por etopósido ha disminuido en forma importante la toxicidad neuromuscular y gastrointestinal. La regla es que haya infertilidad durante el tratamiento, aunque la fertilidad puede volver años después de completarlo. Después de que los pacientes completan la quimioterapia para el cáncer de células germinales, es rara la ocurrencia de cánceres secundarios inducidos por la quimioterapia en algún sitio distante.⁷⁰ En varias revisiones extensas de neoplasias hematológicas inducidas por quimioterapia asociada con tratamiento del cáncer de células germinales, los investigadores detectaron solo muy pocos casos de cánceres secundarios inducidos por quimio o radioterapia. Característicamente, estos cánceres secundarios ocurrieron muchos meses a años después de la suspensión del tratamiento. El uso de estos programas de quimioterapia requiere experiencia de parte del médico tratante y no debe intentarse como algo ocasional. Esto permite reducir al mínimo los efectos colaterales.

Los efectos tóxicos graves a largo plazo, relacionados con los esquemas que contienen cisplatino son relativamente pocos. En un estudio realizado en 30 hombres tratados con cisplatino que fueron vigilados durante cuatro a 10 años después del tratamiento, los efectos tóxicos más comunes incluyeron pérdida auditiva a altas frecuencias (77 por ciento), datos electrofisiológicos de daño de nervios periféricos (50 por ciento, de los cuales casi todos eran asintomáticos) e hipercolesterolemia (67 por ciento). Un porcentaje menor de pacientes presentaron hiperuricemia y disminución en la capacidad de difusión para el monóxido de carbono en una sola respiración.⁷¹ Se han informado otras complicaciones,^{72,73} como episodios de infarto al miocardio, hipertensión y fenómeno de Raynaud.

Precauciones anestésicas para pacientes que han recibido bleomicina

En algunos pacientes que recibieron 360 mg de bleomicina antes de someterse a cirugía citorreductiva ha ocurrido síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del adulto.⁷⁴ Se piensa que esta complicación se relaciona con sobrecarga de líquidos y con la inhalación de oxígeno en concentraciones elevadas durante la operación. En la actualidad se recomienda que se conserve la fracción de oxígeno inspirado a menos del 24 por ciento y que los pacientes se mantengan hipovolémicos o euvolémicos durante el periodo preoperatorio. Dichas medidas parecen reducir al mínimo las complicaciones pulmonares posoperatorias. Además, el esquema de tres medicamentos (bleomicina, etopósido y cisplatino, administrado en tres ciclos durante nueve semanas) incluye la administración total de 270 unidades de bleomicina. Este esquema se ha asociado con reducción de los problemas pulmonares agudos y a largo plazo.

Orquiectomía seguida de vigilancia, para la enfermedad en estadio I

Como la poliquimioterapia sola o combinada con cirugía citorreductiva puede curar del 80 al 85 por ciento de los pacientes con enfermedad avanzada, la posibilidad de practicar orquiectomía para el carcinoma testicular en estadio clínico I ha ganado apoyo.⁷⁵ Se instituye radioterapia sólo si ocurren recaídas. Dicha estrategia evita la disección de ganglios retroperitoneales o la radioterapia en el 60 al 70 por ciento de los pacientes que no presentan participación ganglionar. Los pacientes que no curan con dicho tratamiento casi siempre pueden tratarse en forma satisfactoria con quimioterapia durante la primera recaída. Sin embargo, los pacientes que se someten a orquiectomía sola deben llenar criterios estrictos acerca del estadio clínico de la enfermedad, la interpretación histológica de la lesión primaria y su disposición a someterse a un control estricto. Ciertas características histológicas del tumor primario indican la presencia de metástasis ganglionares o posibilidad de recaída en pacientes con cáncer de células germinales no seminomatoso en etapa I.⁷⁶⁻⁷⁸ Estas características incluyen invasión vascular o linfática por el tumor y la presencia de tumor en el cordón espermático.

La orquiectomía seguida de vigilancia también puede ser apropiada para el seminoma en

estadio I. Este procedimiento evitaría la aplicación innecesaria de radioterapia en la mayoría de los pacientes; sin embargo, la dosis de radiación utilizada para el tratamiento del seminoma es baja y las complicaciones son raras. Varios estudios sobre este procedimiento han encontrado que el índice de recurrencia varía del seis al 13 por ciento a los dos años.^{79,80} Las concentraciones elevadas de GCh antes de la orquiectomía no fueron indicadores predictivos de recurrencia, aunque tales elevaciones pueden asociarse con invasión vascular o linfática por el tumor primario. Son necesarios estudios más controlados y con mayor tiempo de seguimiento antes de que pueda recomendarse la orquiectomía seguida de vigilancia como el tratamiento convencional para el seminoma en estadio I.

SINDROME DE CELULAS GERMINALES EXTRAGONADAL

El cáncer de células germinales extragonadal representa la existencia de un tumor de células germinales histológicamente definido, sin alteraciones testiculares por clínica ni por ultrasonido.^{81,82} Por lo general, el tumor extragonadal se manifiesta como una gran masa mediastinal anterior, como alteraciones del sistema nervioso central o como una enfermedad retroperitoneal. La respuesta terapéutica de estos tumores a menudo no es tan buena como en los tumores primarios de testículo, lo que justifica el uso de tratamientos más agresivos. Sin embargo, algunos pacientes pueden ser curados por quimioterapia junto con cirugía citorreductiva. Además, los pacientes con diagnóstico de cáncer indiferenciado del mediastino anterior, retroperitoneo, u otras estructuras de la línea media, pueden tener una forma no reconocida de cáncer de células germinales extragonadal. Las pruebas para buscar marcadores biológicos en el suero y la tinción inmunohistoquímica del material de biopsia en busca de AFP o GCh, con frecuencia brindan resultados útiles. Si los resultados son positivos, se debe tratar a estos pacientes como portadores de cáncer avanzado de células germinales, potencialmente curable.

Alteraciones hematológicas y cánceres de células germinales

Diversas alteraciones hematológicas ocurren con los cánceres de células germinales. Se han reportado casos de anemia hemolítica autoinmune asociada con seminoma testicular que responde al tratamiento del cáncer subyacente. También se ha descrito en varios tipos de cáncer, incluyendo el carcinoma testicular de células embrionarias, un síndrome que recuerda la púrpura trombocitopénica idiopática.

En pacientes con tumores mediastinales de células germinales se ha descrito un síndrome clínico característico. Se ha observado la presencia de trastornos hematológicos, incluyendo trombocitopenia, leucemia megacarioblástica aguda e histiocitosis maligna en pacientes con tumores mediastinales de origen embrionario y del saco vitelino. Otros reportes han publicado conclusiones semejantes que apoyan la asociación de neoplasias

de células germinales del mediastino con alteraciones hematológicas, incluyendo leucemia. Con base en pruebas citogenéticas e inmunohistoquímicas, se ha descrito una serie de pacientes con ambos trastornos en los que existía evidencia cariotítica de que la leucemia aguda tenía su origen en células germinales. Se demostró la presencia de un isocromosoma i(12p) en ambos tumores en un paciente, un segundo paciente con leucemia mostró un i(12p), y las células leucémicas de un tercer paciente coexpresaron antígenos mielomonocíticos y citoqueratina, sugiriendo diferenciación tanto mieloide como de células germinales.⁸³⁻⁸⁷ Estos autores sugieren que por lo menos algunas de las leucemias que se desarrollan a partir de los tumores mediastinales de células germinales derivan en forma clonal del tumor, con lo que se amplía el espectro de cánceres que no son de células germinales y se originan de éstas. La presencia de estas alteraciones sugiere que la investigación de este síndrome puede ayudar a aclarar la leucemogénesis y la carcinogénesis.⁸⁸⁻⁹⁰

Reconocimientos

Figura 1 Dana Burns-Pizer.

Figura 2 Talar Agasyan. Adaptada de "Tumors of the Urinary Tract," por M.B. Garnick, en *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13 ed., editado por K.J. Isselbacher, E. Braunwald, J.D. Wilson y cols. McGraw-Hill Book Co, New York, 1994, p.1336. Usado con autorización.

Tabla 2 Datos de 'Renal Cell Carcinoma,' por R.J. Motzer, N.H. Bander, D.M. Nanus, en *New England Journal of Medicine* 335:865, 1996.

Tabla 3 Datos de 'Tumors of the Kidney, Ureter and Bladder,' por C.L. Shapiro, M.B. Garnick y P.W. Kantoff, en *Cecil's Textbook of Medicine*, 20' ed., editado por J.C. Bennett. W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1996, p. 867.

Tabla 5 Adaptada de "Carcinoma of the Testis", por M.B. Garnick, en *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 11 ed., editado por E. Braunwald, K.J. Isselbacher, R.G. Petersdorf, et al. McGraw-Hill Book Company, New York, 1987, p. 1578. Utilizado con autorización.

Bibliografía

1. Boring CC, Squires TS, Tong T, et al: Cancer statistics, 1994. *CA Cancer J Clin* 44:7, 1994 [PMID 8281473]
2. Carcinoma of the Bladder. *Progress in Cancer Research and Therapy*, Vol 18. Connolly JG, Ed. Raven Press, New York, 1981
3. Piper JM, Tonascia J, Matanoski GM: Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med* 313:292, 1985 [PMID 4010740]
4. Fairchild WV, Spence CR, Solomon HD, et al: The incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy. *J Urol* 122:163, 1979 [PMID 459006]
5. Talar-Williams C, Hijazi YM, McCllan MW, et al: Cyclophosphamide induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 124: 477, 1996
6. Sidransky D, von Eschenbach A, Tsai YC, et al: Identification of *p53* gene mutations in bladder cancers and urine samples. *Science* 252:706, 1991 [PMID 2024123]
7. Sidransky D, Frost P, von Eschenbach A, et al: Clonal origin of bladder cancer. *N Engl J Med* 326:737, 1992 [PMID 1445507]
8. Sandberg AA, Berger CS: Review of chromosome studies in urological tumors: II. Cytogenetics and molecular genetics of bladder cancer. *J Urol* 151:545, 1994
9. Holmang S, Borghede G, Johansson SL: Primary small cell carcinoma of the bladder: a report of 25 cases. *J Urol* 153:1820, 1995 [PMID 7752326]
10. Underwood MA, Reeves J, Smith G, et al: Overexpression of p53 protein and its significance for recurrent progressive bladder tumours. *Br J Urol* 77:659, 1996 [PMID 8689106]
11. Esrig D, Elmajian D, Groshen S, et al: Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med* 331:1259, 1994 [PMID 7935683]
12. Raghavan D, Shipley WU, Garnick MB, et al: Biology and management of bladder cancer. *N Engl J Med* 322:1129, 1990 [PMID 2181313]
13. Prout GR Jr, Lin CW, Benson R, et al: Photodynamic therapy with hematoporphyrin derivative in the treatment of superficial transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 317:1251, 1987

- 14.** Kalish LA, Garnick MB, Richie JP: Appropriate endpoints for superficial bladder cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 5:2004, 1987 [PMID 3681382]
- 15.** De Reijke TM, de Boer EC, Kurth KH, et al: Urinary cytokines during intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: processing, stability and prognostic value. *J Urol* 155:477, 1996 [PMID 8558640]
- 16.** Lundholm C, Norlen BJ, Ekman P, et al: A randomized prospective study comparing long-term intravesical instillations of mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 156:372, 1996 [PMID 8683682]
- 17.** Herr HW, Badalament RA, Amato DA, et al: Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression. *J Urol* 141:22, 1989 [PMID 2908949]
- 18.** Collste LG, Darzynkiewicz Z, Traganos F, et: Flow cytometry in bladder cancer detection and evaluation using acridine orange metachromatic nucleic acid staining of irrigation cytology specimens. *J Urol* 123:478, 1980 [PMID 7365880]
- 19.** Lum BL, Torti FM: Adjuvant intravesicular pharmacotherapy for superficial bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 83:682, 1991 [PMID 1827165]
- 20.** Gutmann FD, Boxer RJ: Pathophysiology and management of urinary tract obstruction. *Cancer and the Kidney*. Rieselbach RE, Garnick MB, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1982, p 594
- 21.** Kock NG, Nilson AE, Nilsson LO, et al: Urinary diversion via a continent ileal reservoir: clinical results in 12 patients. *J Urol* 128:469, 1982 [PMID 7120547]
- 22.** Freiha F, Reese J, Torti FM: A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 155:495, 1996 [PMID 8558644]
- 23.** Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al: The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 145:459, 1991
- 24.** Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al: M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 139:461, 1988
- 25.** Scher H, Herr H, Sternberg C: Neo-adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: experience with the M-VAC regimen. *Br J Urol* 64:250, 1989 [PMID 2804561]

- 26.** Loehrer PJ, Elson P, Kuebler JP, et al: Advanced bladder cancer: a prospective intergroup trial comparing single agent cisplatin (CDDP) versus M-VAC combination therapy. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 9:132, 1990
- 27.** Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, et al: Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 318:1414, 1988 [PMID 2452983]
- 28.** Roth BJ, Dreicer R, Einhorn LH, et al: Significant activity of paclitaxel in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 12:2264, 1994 [PMID 7525883]
- 29.** Vogelzang NJ, Stadler W, Rukstalis D: The cure of bladder cancer: the need for multidisciplinary efforts (editorial). *J Urol* 151:605, 1994 [PMID 8308968]
- 30.** Garnick MB, Richie JP: Renal neoplasia. *The Kidney*, 4th ed. Brenner B, Rector F, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1991, p 1809
- 31.** Shapiro CL, Garnick MB, Kantoff PW: Tumors of the kidney, ureter, and bladder. *Cecil's Textbook of Medicine*, 20th ed. Bennett JC, Ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1996, p 867
- 32.** Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM: Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 335:865, 1996 [PMID 8778606]
- 33.** Sokoloff MH, deKernion JB, Figlin RA, et al: Current management of renal cell carcinoma. *CA Cancer J Clin* 46:284, 1996 [PMID 8806394]
- 34.** Latif F, Tory K, Gnarra J, et al: Identification of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene. *Science* 260:1317, 1993 [PMID 8493574]
- 35.** *Cancer and the Kidney*. Rieselbach RE, Garnick MB, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1982
- 36.** Cronin RE, Kaehny WD, Miller PD, et al: Renal cell carcinoma: unusual systemic manifestations. *Medicine (Baltimore)* 55:291, 1976 [PMID 781464]
- 37.** McDougal WS, Garnick MB: Clinical signs and symptoms of kidney cancer. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, et al, Eds. Williams & Wilkins, Baltimore, 1996, p 546
- 38.** Storkel S, Steart PV, Drenckhahn D, et al: The human chromophobe cell renal carcinoma: its probable relation to intercalated cells of the collecting duct. *Virchows Archiv B, Cell Pathology Including Molecular*

39. Storkel S, van den Berg E: Morphologic classification of renal cancer. *World J Urol* 13:153, 1995
40. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, et al: *Handbook for the Staging of Cancer*, 4th ed. JB Lippincott, Philadelphia, 1993
41. Shalev M, Cipolla B, Guille F, et al: Is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? *J Urol* 153:1415, 1995
42. Licht MR, Novick AC, Goormastic M: Nephron sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma. *J Urol* 152:39, 1994 [PMID 8201682]
43. Thrasher JB, Paulson DF: Prognostic factors in renal cancer. *Urol Clin North Am* 20:247, 1993
44. Nanus DM, Pfeffer LM, Bander NH, et al: Antiproliferative and antitumor effects of alpha-interferon in renal cell carcinomas: correlation with the expression of a kidney-associated differentiation glycoprotein. *Cancer Res* 50:4190, 1990 [PMID 2364374]
45. Minasian LM, Motzer RJ, Gluck L, et al: Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 11:1368, 1993 [PMID 8315435]
46. Law TM, Motzer RJ, Mazumdar M, et al: Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 76:824, 1995 [PMID 8625186]
47. Wigginton JM, Komschlies KL, Back TC, et al: Administration of interleukin 12 with pulse interleukin 2 and the rapid and complete eradication of murine renal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 88:38, 1996 [PMID 8847724]
48. Fram RJ, Garnick MB, Retik A: The spectrum of genitourinary abnormalities in patients with cryptorchidism, with emphasis on testicular carcinoma. *Cancer* 50:2243, 1982 [PMID 6127155]
49. Pottarn LM, Brown LM, Hoover RN, et al: Testicular cancer risk among young men: role of cryptorchidism and inguinal hernia. *J Natl Cancer Inst* 74:377, 1985 [PMID 2857796]
50. Brown LM, Pottarn LM, Hoover RN: Prenatal and perinatal risk factors for testicular cancer. *Cancer Res* 46:4812, 1986 [PMID 3731127]
51. Bosl GJ, Dmitrovsky E, Reuter VE, et al: Isochromosome of the short arm of chromosome 12: clinically useful markers for male germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 81:1874, 1989

- 52.** Richie JP, Birnholz J, Garnick MB: Ultrasonography as a diagnostic adjunct for the evaluation of masses in the scrotum. *Surg Gynecol Obstet* 154:695, 1982 [PMID 7071705]
- 53.** Lange PH, McIntire KR, Waldmann TA, et al: Serum alpha fetoprotein and human chorionic gonadotropin in the diagnosis and management of nonseminomatous germ-cell testicular cancer. *N Engl J Med* 295:1237, 1976 [PMID 62281]
- 54.** Mostofi FK: Testicular tumors: epidemiologic, etiologic, and pathologic features. *Cancer* 32:1186, 1973
- 55.** Shipley WU: The role of radiation therapy in the management of adult germinal testis tumors. *Testicular Tumors: Management and Treatment*. Einhorn LH, Ed. Masson Publishing, New York, 1980, p 47
- 56.** Dieckmann K-P, Loy V: Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. *J Clin Oncol* 14:3126, 1996
- 57.** Kurman RJ, Scardino PT, McIntire KR, et al: Cellular localization of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in germ cell tumors of the testis using an indirect immunoperoxidase technique. *Cancer* 40:2136, 1977 [PMID 72596]
- 58.** Garnick MB: Testicular cancer and other trophoblastic diseases. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th ed. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al, Eds. McGraw-Hill Book Co, New York, 1994, p 1858
- 59.** Li MC, Whitmore WF, Golbey R, et al: Effects of combined drug therapy on metastatic cancer of the testis. *JAMA* 174:1291, 1960
- 60.** Samuels ML, Holoye PY, Johnson DE: Bleomycin combination chemotherapy in the management of testicular neoplasia. *Cancer* 36:318, 1975 [PMID 50869]
- 61.** Garnick MB: Advanced testicular cancer: treatment choices in the "land of plenty" (editorial). *J Clin Oncol* 3:294, 1985
- 62.** Friedman EL, Garnick MB, Stomper PC, et al: Therapeutic guidelines and results in advanced seminoma. *J Clin Oncol* 3:1325, 1985 [PMID 2413180]
- 63.** Richie JP, Garnick MB, Finberg H: Computerized tomography: how accurate for abdominal staging of testis tumors? *J Urol* 127:715, 1982
- 64.** Skinner DG: Non-seminomatous testis tumors: a plan of management based on 96 patients to improve survival in all stages by combined therapeutic modalities. *J Urol* 115:65, 1976

65. Donohue JP, Foster RS, Rowland RG, et al: Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. *J Urol* 144:287, 1990 [PMID 2165181]
66. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, et al: Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med* 317:1433, 1987 [PMID 2446132]
67. Socinski MA, Garnick MB, Stomper PC, et al: Stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis: an analysis of treatment options in patients with low volume retroperitoneal disease. *J Urol* 140:1437, 1988 [PMID 2848138]
68. Garnick MB, Canellos GP, Richie JP: Treatment and surgical staging of testicular and primary extragonadal germ cell cancer. *JAMA* 250:1733, 1983 [PMID 6684188]
69. Richie JP, Garnick MB: Limited retroperitoneal lymphadenectomy for patients with clinical stage I testicular tumor. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 4:110, 1985
70. Nichols C, Breeden E, Loehrer P, et al: Secondary leukemia associated with a conventional dose of etoposide: review of serial germ cell tumor trials. *J Natl Cancer Inst* 85:36, 1993
71. Boyer M, Raghavan D, Harris PJ, et al: Lack of late toxicity in patients treated with cisplatin-containing combination chemotherapy for metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 8:21, 1990 [PMID 1688614]
72. Gietema JA, Sleijfer DT, Willemse PHB, et al: Long-term follow-up of cardiovascular risk factors in patients given chemotherapy for disseminated nonseminomatous testicular cancer. *Ann Intern Med* 116:709, 1992 [PMID 1558341]
73. Pedersen-Bjergaard J, Daugaard G, Hansen SW, et al: Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumours. *Lancet* 338:359, 1991 [PMID 1713639]
74. Goldiner PL, Carlon GC, Cvitkovic E, et al: Factors influencing postoperative morbidity and mortality in patients treated with bleomycin. *Br Med J* 1:1664, 1978 [PMID 77697]
75. Peckham MJ, Barrett A, Horwich A, et al: Orchiectomy alone for stage I testicular nonseminoma. *Br J Urol* 55:754, 1983 [PMID 6317135]
76. Hoskin P, Dilly S, Easton D, et al: Prognostic factors in stage I non-seminomatous germ-cell testicular tumors managed by orchiectomy and surveillance: implications for adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 4:1031, 1986 [PMID 2425060]

77. Garnick MB, Richie JP: Toward more rational management for stage I testis cancer: watch out for "watch and wait!" J Clin Oncol 4:1021, 1986
78. Fung CY, Kalish LA, Brodsky GL, et al: Stage I nonseminomatous germ cell testicular tumor: prediction of metastatic potential by primary histopathology. J Clin Oncol 6:1467, 1988
79. Peckham MJ, Hamilton CR, Horwich A, et al: Surveillance after orchiectomy for stage I seminoma of the testis. Br J Urol 59:343, 1987 [PMID 3580775]
80. Thomas GM, Jewett MA, Duncan WD, et al: Surveillance of stage I seminoma (SEM) post orchiectomy (PO) (abstr). J Urol 141:301A, 1989
81. Richardson RL, Schoumacher RA, Fer MF, et al: The unrecognized extragonadal germ cell cancer syndrome. Ann Intern Med 94:181, 1981 [PMID 6162409]
82. Garnick MB, Koerner FC: A 32-year-old man with testicular enlargement and pulmonary intravascular carcinoma. N Engl J Med 309:477, 1983
83. Ladanyi M, Samaniego F, Reuter V, et al: Cytogenetic and immunohistochemical evidence for the germ cell origin of a subset of acute leukemias associated with mediastinal germ cell tumors. J Natl Cancer Inst 82:221, 1990 [PMID 2153216]
84. Woodruff K, Wang N, May WM, et al: The clonal nature of mediastinal germ cell tumors and acute myelogenous leukemia: a case report and review of the literature. Cancer Genet Cytogenet 79:25, 1995 [PMID 7850747]
85. Orazi A, Neiman RS, Ulbright TM, et al: Hematopoietic precursor cells within the yolk sac tumor component are the source of secondary hematopoietic malignancies in patients with mediastinal germ cell tumors. Cancer 71:3873, 1993 [PMID 8389653]
86. Lee KC, Orazi A, Neiman RS, et al: Correspondence. Cancer 73:1535, 1994 [PMID 8111725]
87. Garnick MB, Ferry J: Mediastinal germ cell tumor and hematologic abnormalities in a 23-year-old male. N Engl J Med (in press)
88. Garnick MB, Griffin JD: Idiopathic thrombocytopenia in association with extragonadal germ cell cancer. Ann Intern Med 98:926, 1983 [PMID 6305246]
89. Nichols CR, Hoffman R, Einhorn LH, et al: Hematologic malignancies associated with primary mediastinal germ-cell tumors. Ann Intern Med 102:603, 1985 [PMID 2984971]

- 90.** Nichols CR, Roth BJ, Heerema N, et al: Hematologic neoplasia associated with primary mediastinal germ-cell tumors. *N Engl J Med* 322:1425, 1990 [PMID 2158625]

Figuras

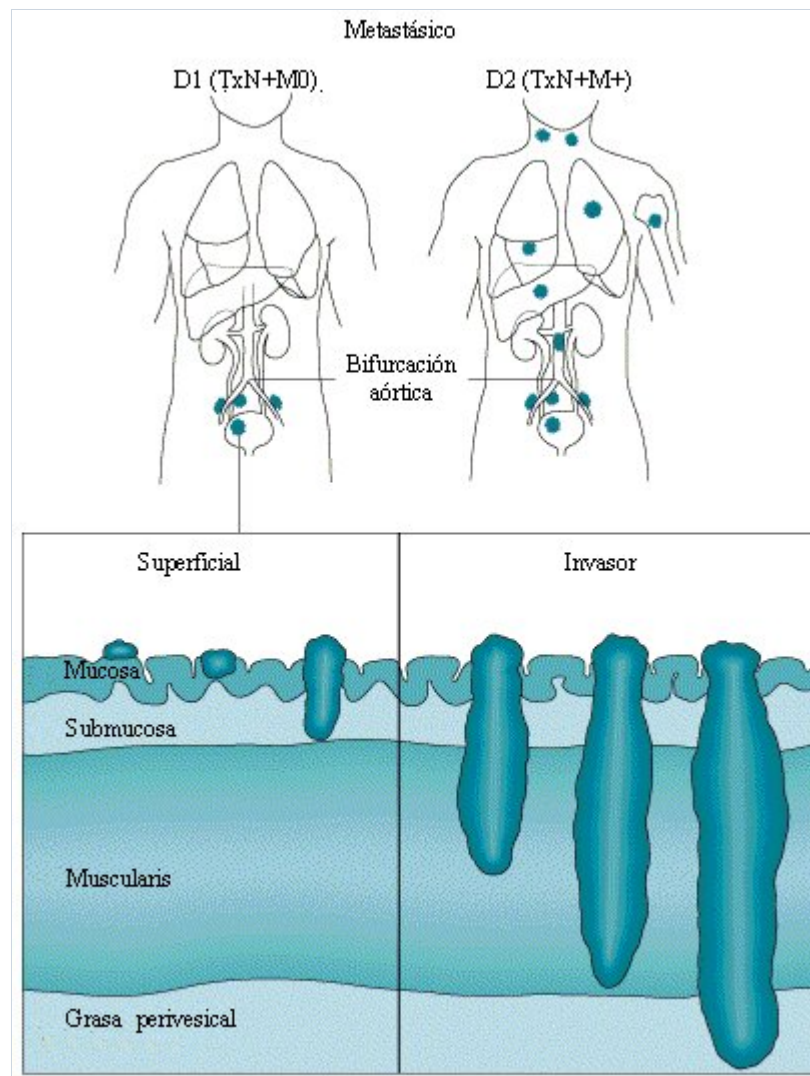


Figura 1 Estadificación del cáncer vesical El cáncer de vejiga puede clasificarse por etapas de acuerdo con la profundidad de penetración del tumor en la pared vesical, y en el cáncer avanzado, por la localización de las metástasis. La enfermedad superficial representa la presencia de tumores que no invaden la mucosa vesical (carcinoma in situ o CIS, también conocido como tumor in situ o TIS), o por tumores que sólo invaden la mucosa (etapa 0 o T A) o hasta la submucosa (etapa A o T 1). La enfermedad invasora se caracteriza por extensión a la capa muscular (etapa B1 o T 2), penetración profunda en el músculo (etapa B2 o T 3A) o afección de la grasa perivesical (etapa C o T 3B). La enfermedad metastásica representa diseminación a los ganglios linfáticos situados por debajo de la bifurcación de la aorta (etapa D1 o T X N + M 0) o afección de los ganglios linfáticos situados por arriba de la bifurcación aórtica o de cualquier hueso o tejido blando (etapa D2 o T X N + M +).

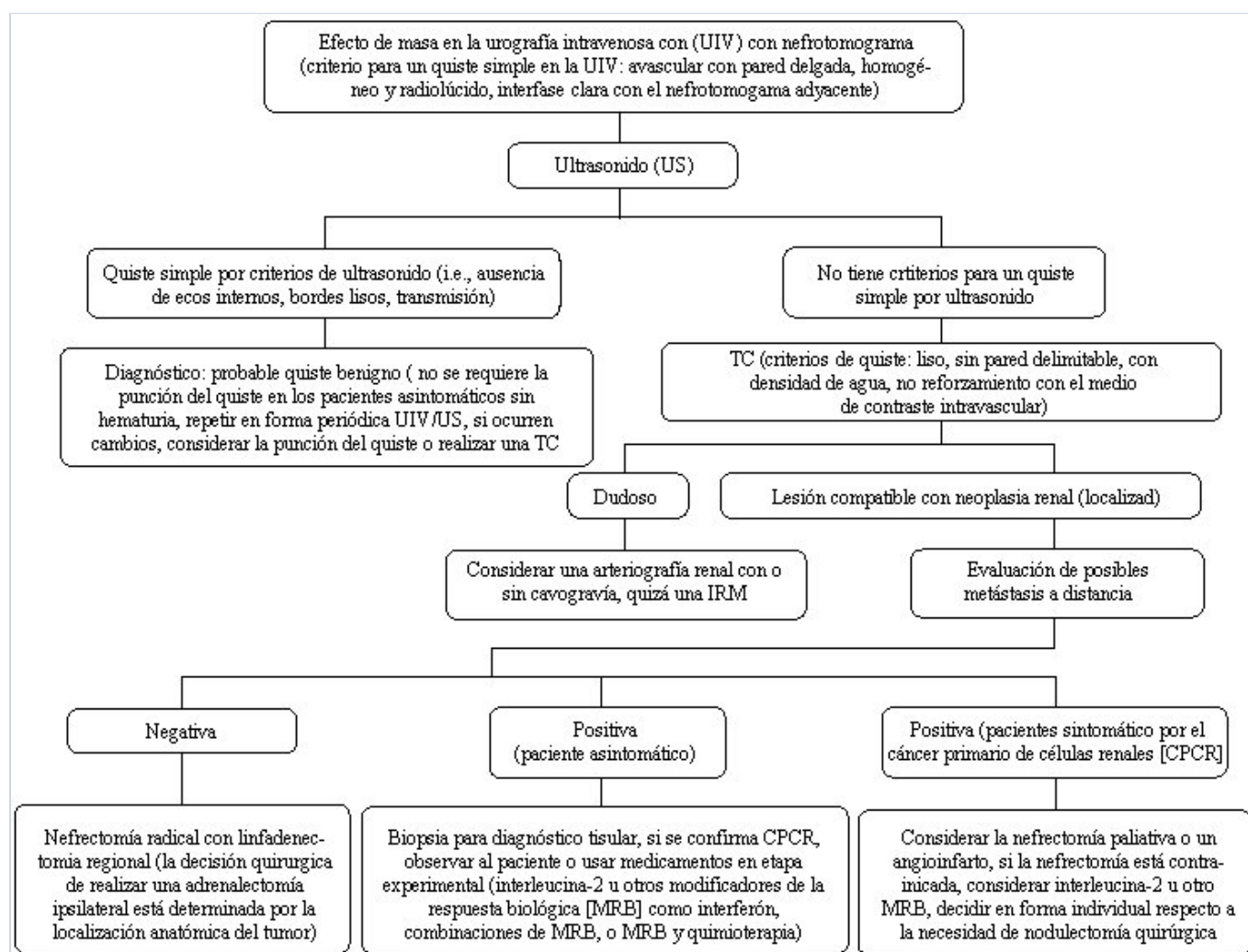


Figura 2 Diagnóstico de una masa renal Se muestra un algoritmo para la evaluación diagnóstica de una masa renal.