



## Cáncer testicular: Seguimiento a 15 años

Raquel Gerson,\* Alberto Serrano,\* Alberto Villalobos\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes.** El cáncer testicular representa el 1.8% de los casos oncológicos registrados de 1993 a 1996, en la población general de México. Las expectativas de vida para pacientes tratados con tumores avanzados son alentadoras. Los sobrevivientes pueden cursar con diversas alteraciones relacionadas a la terapéutica, como neuro, nefro y ototoxicidad; infertilidad y el desarrollo de segundas neoplasias. **Objetivo.** Se analiza el comportamiento de un grupo de sobrevivientes a neoplasia testicular con seguimiento largo. **Método.** Estudio retrospectivo, de 1984 a 1998. Se registra edad, tipo de neoplasia, estadio clínico, esquema de quimioterapia utilizado, número de ciclos, número y sitio de metástasis, tiempo de seguimiento y de recurrencia, así como el sitio y tiempo en que se documentó la recurrencia, estado de salud, paternidad posterior a la quimioterapia, capacidad de audición, función renal y estado hematológico. **Resultados.** Veintiséis hombres con edad promedio de  $27.7 \pm 7.9$  años, con tiempo de seguimiento de  $56.6 \pm 38.7$  meses (rango 1 a 149 meses). Predominó la neoplasia germinal mixta ( $n = 22$ , 84.6%) y estadios clínicos I ( $n = 12$ , 46.1%) y III, ( $n = 5$ , 26.9%). Al diagnóstico, 11 pacientes (42.3%) se detectaron sin metástasis; ocho con un sitio metastásico; cinco casos con dos a tres sitios metastásicos y dos casos con cuatro sitios metastásicos; el promedio de sitios metastásicos fue  $1.8 \pm 1.0$  (rango 1 a 4). En 21 pacientes (80.7%) se aplicó quimioterapia: 15 con esquema BEP, cinco con CISCA II/VBIV y el restante con carboplatino + ciclofosfamida. El promedio de ciclos empleados fue de  $4.3 \pm 1.9$  (rango 1 a 11 ciclos). No se presentaron muertes. Se observaron cuatro recurrencias (15.4%) en una mediana de 13.5 meses. Tres de ellas en ganglios retroperitoneales y la otra en sistema nervioso central. No se observaron trastornos neurológicos, auditivos, renales ni hematológicos en ningún caso. Nueve pacientes (34.6%) lograron la paternidad después del diagnóstico y de la terapia citotóxica, cuatro más (15.3%) ya habían considerado satisfecha su paternidad, dos (7.7%) se constataron como infériles y 11 (42.3%) eran solteros y no han considerado aún la paternidad. **Conclusiones.** Con los avances en el tratamiento, el pronóstico de los pacientes con neoplasia testicular es alentador, aun ante estadios avanzados. Los efectos adversos secundarios a la terapéutica son mínimos, la infertilidad es reconocida por lo que se recomienda realizar criopreservación. Es necesario valorar en forma integral al paciente antes y después de la quimioterapia para mantener un óptimo nivel de calidad de vida en los sobrevivientes de cáncer.

**Palabras clave:** Cáncer testicular, seguimiento, pronóstico, efectos tardíos.

### ABSTRACT

**Background.** Testicular cancer constitutes 1.8% of all oncological cases in Mexico registered between 1993 and 1996. Life expectancy when patients are treated even with advanced disease is highly encouraging. Survivors can encounter with different complications due to neuro, nephro and ototoxicity, infertility and development of second malignancies. **Objective.** Long term evaluation and analysis of testicular cancer survivors. **Method.** Retrospective analysis of patients treated from 1984 to 1998. Age, tumor type, clinical state, metastatic sites, chemotherapy regimen utilized, number of Cycles, follow-up, and time and site of recurrence, health status, fatherhood after chemotherapy, hearing capacity, renal and hematological functions. **Results.** Twenty six males, average  $27.7 \pm$  years, follow-up  $56.6 \pm 38.7$ , range 1 to 149 months. Germinal nonseminomatous tumor was predominant in 22 patients (84.6%); clinical stage I, 12 (46.1%); II, 5 (19.2%) and III, 7 (27%) and 2 patients unclassified (7.7%). When diagnosed, 11 patients had localized disease (42.3%); 8 had one

\* Unidad de Quimioterapia, Hospital General de México, Secretaría de Salud.

\*\* Departamento de Medicina Interna, Hospital ABC.

*metastatic site; 5 had 2 to 3 and in 2 cases 4 or more metastatic sites. Average metastatic site 1.8 ± 1, range 1 to 4. Twenty one patients (80.7%) received chemotherapy, 15 with BEP, 5 CISCA II/VBIV and one case cytoxan-carboplatin. Average number of cycles 4.3 ± 1.9, range 1 to 11. One patient received adjuvant radiotherapy and 4 cases underwent surveillance. No deaths reported; 4 recurrences (15.4%), mean time of recurrence 13.5, range 1 to 144 months. Three in retroperitoneal nodes, one in CNS. No neurologic, auditory renal or hematologic abnormalities at follow-up detected. Nine patients achieved fatherhood after chemotherapy (34.6%), 4 more (15.3%) did not plan more offspring; 2 are infertile and 11 single men at this time, are not considering paternity yet. Conclusions. With current therapies, patients with testicular cancer show good prognosis even at advanced stages. Secondary long term effects arising from treatment are minimal; though infertility has been recognized. Cryopreservation is suggested. It should be mandatory to evaluate the patient in an integral way before and after chemotherapy and monitor them closely in order to achieve an optimum quality of life level in cancer survivors.*

**Key words:** Testicular cancer, follow-up, prognosis, late effects.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer testicular se registra como la decimocuarta neoplasia entre la población general de México; representa el 1.8% de los casos oncológicos registrados de 1993 a 1996. Durante el año de 1996 ocupó el segundo lugar entre las neoplasias detectadas en varones, registrándose 2,027 casos, lo que reflejó el 6.5% de todas las neoplasias en hombres.<sup>1</sup>

En Estados Unidos de Norteamérica representa el 1% de los cánceres en el sexo masculino, registrándose 6,000 nuevos casos anuales y 350 muertes por esta neoplasia.<sup>2</sup>

Las neoplasias testiculares pueden originarse a partir de las células germinales y del estroma. Las de estirpe germinal son las predominantes (96%); con fines prácticos pueden dividirse en seminomatosas y no seminomatosas.<sup>2</sup>

Han sido propuestos múltiples sistemas de estadificación para la designación de etapas del cáncer testicular; sin embargo, recientemente se ha informado de las modificaciones realizadas por la AJCC al sistema de clasificación TNM en la que se establecen tres estadios. En el primero la neoplasia se encuentra confinada al testículo y puede extenderse hasta alcanzar el escroto; en la segunda existe involucro ganglionar retroperitoneal y en la tercera extensión a distancia o ganglionar no regional; además, se consideran las cifras séricas de marcadores tumorales, lo cual brinda un panorama más amplio acerca del comportamiento biológico de la neoplasia.<sup>3</sup>

El tratamiento quirúrgico mediante orquiektomía radical reviste la primera línea terapéutica contra esta enfermedad y, dependiendo de la etapificación, de la estirpe histológica involucrada, así como de los factores considerados pronóstico, se agregará o no terapia complementaria mediante

poliquimioterapia combinada con esquemas a base de platino;<sup>4,5</sup> o disección linfática retroperitoneal y radioterapia para los tumores seminomatosos.<sup>2</sup>

Recientemente, se ha informado de las expectativas de supervivencia y recurrencia en pacientes que sufren esta neoplasia con base en la extensión local y regional de la enfermedad, la presencia o ausencia de metástasis pulmonares y/o viscerales, niveles séricos de alfa fetoproteína, fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica, deshidrogenasa láctica y de la estirpe histológica involucrada, los cuales se consideran factores pronósticos. Mediante estas variables pueden identificarse tres grupos. En el primero, de pronóstico favorable, la supervivencia a cinco años se calcula en 92% para las neoplasias no seminomatosas y en 86% para los seminomas, con intervalo libre de enfermedad de 89 y 82%, respectivamente. En el segundo, de pronóstico intermedio, la supervivencia es de 80% vs 72% para una y otra estirpe, respectivamente, e intervalo libre de enfermedad 75% para ambas. En el tercero, de pronóstico desfavorable, sólo se consideran a las neoplasias no seminomatosas; en este grupo la supervivencia es de 48% y el intervalo libre de enfermedad de 41%.<sup>3</sup>

Los pacientes que han sido curados tienen un riesgo de desarrollar cáncer en el testículo contralateral en 2 a 5% acumulado durante los siguientes 25 años.<sup>6</sup> Además, los pacientes que han sido tratados por cáncer del testículo a largo plazo pueden cursar con alteraciones de la fertilidad,<sup>7</sup> leucemia,<sup>8</sup> trastornos de la función renal y auditiva.<sup>9</sup>

El objetivo de este trabajo es analizar la experiencia obtenida del seguimiento a largo plazo de los pacientes con neoplasia testicular en el Hospital General de México y en el Hospital ABC.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, de enero de 1984 a junio de 1998.

Se revisaron los registros médicos de pacientes con diagnóstico corroborado de neoplasia testicular que fueron tratados entre 1984 y 1998 en el Hospital General de México y en el Hospital ABC. Los expedientes que se consideraron adecuados para la investigación fueron aquellos que contaban con información completa y seguimiento mayor a un mes. Se registró edad, tipo de neoplasia, estadio clínico, esquema de quimioterapia utilizado, número de ciclos, número y sitio de metástasis, tiempo de seguimiento y de recurrencia, así como el sitio y tiempo en que se documentó la recurrencia.

Para todos los casos, se confirmó su estado de salud, paternidad posterior a la quimioterapia, capacidad de audición, función renal y estado hematológico.

El análisis estadístico se realizó con métodos empleados por la estadística descriptiva y las curvas de recurrencia se construyeron con el método del producto de límite de Kaplan-Meier.

## RESULTADOS

**Cuadro I.** Datos generales.

Variable	Pacientes		
	n	%	Promedio
Núm. de pacientes	26	100.0	
Edad	26		27.7
Neoplasia			
Seminoma	4	15.4	
Germinal mixto	22	84.6	
Estadio clínico			
I	12	46.1	
II	5	19.2	
III	7	27.0	
No clasificable	2	7.7	
Metástasis	26		1.8
Ausentes	11	42.3	
Un sitio	8	30.7	
2 a 3 sitios	5	19.3	
> 4 sitios	2	7.7	
Ganglios RTP	16	61.5	
Pulmonar	7	26.9	
Encéfalo	2	7.7	
Mediastino	2	7.7	
Hígado	1	3.9	

**Cuadro II.** Tratamiento empleado y recurrencias.

Variable	Pacientes	
	n	%
<b>Cirugía radical</b>	26	100.0
<b>Quimioterapia</b>		
Sí	21	80.7
No	5	19.3
<b>Esquema</b>		
BEP	15	71.4
CISCA II/VBIV	5	23.8
CBP + IFOSFAM	1	4.8
<b>Recurrencias</b>	4	15.4
Con quimioterapia	3	75.0
Sin quimioterapia	1	25.0
BEP	1	25.0
CBP + IFOSFAM	1	25.0
CON CISCA II/VBIV	2	50.0
Etapa clínica I	2	50.0
Etapa clínica II	1	25.0
Etapa clínica III	1	25.0

En el estudio se incluyeron los registros de 26 hombres con edad promedio de  $27.7 \pm 7.9$  años (mediana 28.5 y rango 16 a 42 años) y con tiempo de seguimiento de  $56.6 \pm 38.7$  meses (mediana 51 y rango 1 a 149 meses).

El cuadro I muestra los datos generales de este grupo de pacientes. Se observa predominio de la variedad histológica germinal mixta ( $n = 22$ , 84.6%) y de los estadios clínicos I ( $n = 12$ , 46.1%) y III ( $n = 5$ , 26.9%). Al diagnóstico, 11 pacientes se detectaron con enfermedad local (42.3%), ocho con un sitio metastásico; cinco casos con dos a tres sitios metastásicos y dos pacientes con cuatro. Diecisésis enfermos tuvieron involucro ganglionar retroperitoneal (61.5%), siete a nivel pulmonar (26.9%), dos en sistema nervioso central (7.7%), dos más en mediastino (7.7%) y uno en hígado (3.9%); el promedio de sitios metastásicos por paciente fue  $1.8 \pm 1.0$  (mediana 1.0 y rango 1 a 4).

En 21 enfermos (80.7%) se aplicó quimioterapia, en todos los casos después de la orquiectomía radical, 15 con esquema BEP, bleomicina + etopósido + platino; cinco con CISCA II/VBIV, platino + ciclofosfamida + adriamicina, vinblastina + bleomicina y en un caso carboplatino + ciclofosfamida (Cuadro II). El número de ciclos de quimioterapia empleados fue en promedio  $4.3 \pm 1.9$  (mediana 4 y rango 1 a 11 ciclos). En los pacientes que se aplicó esquema BEP, el pro-

medio de ciclos fue  $4 \pm 2.4$  (mediana 3.5 y rango 1 a 11); mientras que fue de  $4.6 \pm 0.9$  (mediana 4 y rango 4 a 6 ciclos) cuando se administró CISCA II/VBIV. Cuatro pacientes se sometieron a observación y seguimiento únicamente y solo uno recibió radioterapia adyuvante.

No se presentaron muertes. Se observaron cuatro recurrencias, (15.4%) (mediana 13.5 y rango 1 a 144 meses). En tres casos la recurrencia se detectó en ganglios retroperitoneales y en uno en sistema nervioso central. Dos casos fueron clasificados como etapa II y dos más como etapa III; dos de ellos habían sido tratados con el régimen CISCA II/VBIV y los restantes con BEP. Los cuatro casos correspondieron a estirpes germinales no seminomatosas por lo que fueron tratados con quimioterapia, esquema CISCA II/VBIV; la respuesta se consideró completa en dos casos después de seis ciclos; otro persistió con adenopatía retroperitoneal, a pesar de marcadores tumorales negativos, por lo que requirió de disección linfática retroperitoneal que mostró fibrosis; el paciente que tuvo recurrencia en sistema nervioso central ameritó radioterapia al cráneo, considerándose respuesta completa después de la misma y de quimioterapia sistémica durante seis ciclos. La curva de recurrencia de Kaplan-Meier se muestra en la figura 1; en ella se aprecia que es más factible detectar recurrencias a partir del quinto año de seguimiento, con probabilidad de 0.80 de mantenerse sin actividad tumoral durante 15 años.

No se observaron trastornos neurológicos, auditivos, renales ni hematológicos en ningún caso.

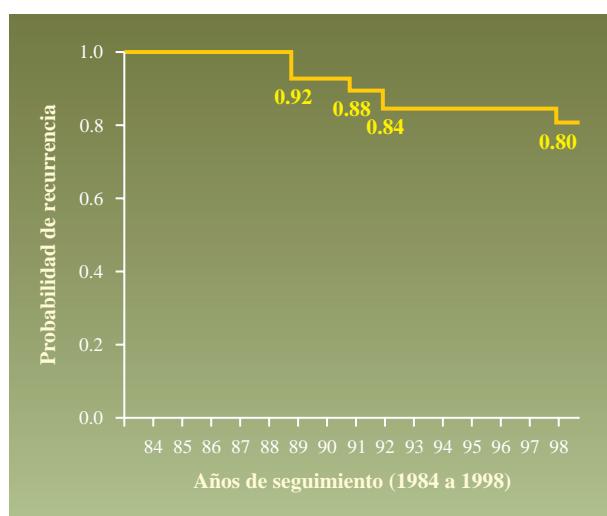


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para recurrencia.

Nueve pacientes (34.6%) lograron la paternidad posterior al diagnóstico y a la terapia citotóxica; cuatro más (15.3%) ya habían considerado satisfecha su paternidad; otros dos (7.7%) fueron constatados como infériles y los 11 restantes (42.3%) eran solteros o no habían considerado aún la paternidad y no se estudiaron en relación a potencial de fertilidad.

## DISCUSIÓN

Los avances en terapéutica del cáncer han permitido mejorar las expectativas de vida para los pacientes que padecen de esta enfermedad, siendo más acentuado este efecto positivo entre los sujetos menores de 15 años en quienes, hasta antes de 1960, la supervivencia estimada a cinco años era cercana al 30%; mientras que en 1986 esta cifra aumentó a 65%.<sup>10,11</sup>

Los resultados de este estudio confirman las buenas expectativas de supervivencia en pacientes con cáncer de testículo señaladas en la literatura. Se ha descrito que las estimaciones de supervivencia a cinco años son mayores a 90% en presencia de estadios I y II, independientemente de la estirpe histológica de la neoplasia, pero dependiente del volumen tumoral;<sup>12-15</sup> mientras que en etapa III, los seminomas generalmente son curables gracias a los tratamientos, pero los cálculos de supervivencia alcanzan el 70% con neoplasias no seminomatosas.<sup>16,17</sup> Además, el bajo porcentaje de recurrencias detectado aquí (15.4%) también es compatible con las descripciones de los informes internacionales; el tamaño de la muestra puede ser la explicación del bajo índice de recurrencias obtenido en este estudio.

El mejor pronóstico que brinda la terapia antitumoral y la posibilidad de seguir a los pacientes afectados por cáncer testicular han permitido identificar diversos efectos relacionados con los tratamientos que se emplearon, tales como neurotoxicidad, nefrotoxicidad y alteraciones en la fertilidad o aparición de segundas neoplasias.

El tratamiento con cisplatino se ha asociado con la presencia de efectos desmielinizantes a nivel axonal, lo que se manifiesta como neuropatía, comúnmente sensitiva, aunque también puede ser motora e incluso autonómica.<sup>18</sup> Este efecto, desde el punto de vista clínico, no fue observado en este estudio; sin embargo, no se realizaron estudios neurofisiológicos comprobatorios y la neuropatía que manifestaron los pacientes, durante y des-

pués del tratamiento, fue leve a moderada, transitoria y reversible.

El fundamento fisiopatológico de la nefrotoxicidad aún no está completamente esclarecido; histológicamente, el mayor daño se localiza en el segmento S3 del túbulo contorneado proximal y puede traducirse como nefritis intersticial, necrosis tubular aguda o daño isquémico. Comúnmente, este efecto se observa durante el transcurso de la terapia, puede permanecer hasta un año después de haber suspendido el tratamiento y progresivamente retornar a la normalidad.<sup>19,20</sup> En este estudio, ningún paciente tuvo evidencia de disfunción renal; sin embargo, no se realizó depuración de creatinina urinaria ni estudios centelleográficos para evaluar con precisión este posible efecto.

Relacionados a los efectos secundarios de la administración del análogo del platino, también se han registrado dislipidemias, hipertensión y trastornos del comportamiento corporal del magnesio, con génesis no bien establecida y con baja incidencia.<sup>21-23</sup> Raghavan y colaboradores<sup>21</sup> notifican que la terapia con cisplatino en pacientes con cáncer testicular se asocia al aumento en cifras séricas de colesterol y de lipoproteínas de baja densidad; por otra parte Bosl y asociados<sup>22</sup> manifiestan que la terapia con cisplatino, en pacientes normotensos con cáncer testicular metastásico, se asocia con incremento en la actividad de renina y niveles séricos de aldosterona aumentados, así como de eliminación urinaria de aldosterona en orina de 24 horas. En este estudio, dichas alteraciones no fueron observadas, pero tampoco se realizaron evaluaciones lipémicas ni hormonales para confirmar este aspecto. En otro estudio, señalamos que las modificaciones en la tensión arterial secundarias al cisplatino se observan en 31% de los pacientes, predominantemente en los mayores de 50 años, con elevación promedio de 13.5 mm Hg hacia al tercer ciclo de tratamiento.<sup>23</sup>

En la literatura se encuentran descripciones de leucemia, sobre todo de tipo aguda no linfocítica, como efecto del tratamiento del cáncer testicular. Esta neoplasia hematológica se ha asociado a radioterapia, y quimioterapia, ya sea con agentes alquilantes o bien etopósido; este último predominantemente induce leucemia mieloide teniendo como característica la translocación cromosómica 11q23. El riesgo de cursar con estas disrasias sanguíneas es 15 a 25 veces más alto; no obstante, la incidencia registrada es de 0.5% y depende fundamentalmente de la dosis adminis-

trada.<sup>8</sup> Aquí, ningún paciente cursó con evidencia hematológica sugestiva de leucemia; no realizamos estudios cromosómicos para evaluar los cambios inducidos en los pacientes que fueron sometidos a quimioterapia; deberán seguirse y vigilarse en relación a esta complicación.

La incidencia de infertilidad ha sido consignada como un problema significativo en la calidad de vida de los sobrevivientes al cáncer testicular. Este efecto se ha relacionado con la disección linfática retroperitoneal no conservadora del plexo sacro, con la radioterapia y con los efectos de la quimioterapia, así como con el impacto psicosexual que ejercen tanto la enfermedad como el tratamiento.<sup>24-27</sup> Lampe y colaboradores,<sup>28</sup> en un estudio que incluyó 170 pacientes detectó 89 normoespérmicos, 14 oligoespérmicos y 22 azoospérmicos, antes de iniciar la quimioterapia y atribuyó a un proceso de origen inmunológico la disfunción del testículo no afectado; a un año de seguimiento se observó que 20% del grupo tenía conteos normales, 34% con cifras bajas y 55% con ausencia espermática se encontraron azoospérmicos. En el presente trabajo, 34.6% logró alcanzar la paternidad después de haber conocido el diagnóstico y de terminar la quimioterapia. En esta serie no se llevaron a cabo espermatobioscopias; sin embargo, es importante mencionar que, del total del grupo estudiado, 57.7% ya había considerado satisfecha su paternidad y no deseaban tener más hijos o bien, al cierre del estudio aún no se habían casado; además, sólo 7.7% se registraron con franca azoospermia, cifras que se encuentran en relación a lo consignado en la literatura.

En suma, en este estudio hemos confirmado que el pronóstico de los pacientes que cursan con neoplasia testicular es favorable mediante estrategias terapéuticas adecuadas, a pesar de estadios avanzados. Por otra parte, consideramos que la presencia de efectos adversos, al menos secundarios a la quimioterapia, tiene baja incidencia; sin embargo, está indicado realizar un estudio prospectivo y controlado para evaluar el verdadero impacto de la quimioterapia como inductor de efectos tóxicos a largo plazo. Además, constatamos la necesidad de valorar en forma integral al paciente con neoplasia testicular antes, durante y después de la quimioterapia, desde la esfera físico-funcional, psicológica y reproductiva, lo que traduce la inminente necesidad de vigilancia y cuidados multidisciplinarios a largo plazo encaminados a mantener un óptimo nivel de calidad de vida en estos

sobrevivientes de cáncer.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Dirección General de Epidemiología. *Registro Histopatológico de Neoplasias*. México: Secretaría de Salud, 1996; 25-26, 49-50.
2. Bosl GJ, Bajorin DF, Sheinfeld J et al. Cancer of the testis. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer principles and practice of oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 1397-1425.
3. International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; (2): 594-603.
4. Gerson R, García-Irigoyen C, García-González H et al. Quimioterapia en cáncer testicular de alto riesgo. Experiencia del grupo uro-oncológico del Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gral Mex* 1993; 56: 66-74.
5. Gerson R, Téllez-Bernal E, Lázaro M et al. Low toxicity with continuous infusion of bleomycin in poor prognostic testicular cancer. *Am J Clin Oncol* (CCT) 1993; 16: 323-326.
6. Osterlin A, Berthelsen JG, Abildgaard N et al. Risk of bilateral testicular germ cell cancer in Denmark: 1960-1984. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1391-1395.
7. Hansen PV, Trykker H, Helkjaer PE et al. Testicular function in patients with testicular cancer treated with orchietomy alone or orchietomy plus cisplatin based chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1246-1250.
8. Travis LB, Curtis RE, Storm H et al. Risk of second malignant neoplasms among long term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1429-1439.
9. Osanto S, Bukman A, Van Hoek F et al. Long term effects of chemotherapy in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 574-579.
10. Robinson LL. Issues in the consideration of intervention strategies in long term survivors of childhood cancer. *Cancer* 1993; 71: 3406-3410.
11. Ferrel BR, Dow KH. Quality of life among long term cancer survivors. *Oncology* 1997; 11: 565-571.
12. Duchesne GM, Horwich A, Dearnaley DP et al. Orchietomy alone for stage I seminoma of the testis. *Cancer* 1990; 65: 1115-1118.
13. Huddart SN, Mann JR, Gornall P et al. The UK Childrens cancer study group: testicular malignant germ cell tumors 1979-1988. *J Pediatrics Surg* 1990; 25: 1139-1143.
14. Friedman EL, Garnick MB, Stomper PC et al. Therapeutic guidelines and results in advanced seminoma. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1325-1332.
15. Lange PH, Narayan P, Fraley EE. Fertility issues following therapy for testicular cancer. *Sem Oncol* 1984; 2: 264-274.
16. Ball ED, Barrett A, Peckham MJ. The management of metastatic seminoma testes. *Cancer* 1982; 50: 2289-2294.
17. Williams SD, Birch R, Einhorn LH et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987; 316: 1435-1440.
18. Thompson SW, Davis LE, Kornfeld M et al. Cisplatin neuropathy. Clinical, electrophysiologic, morphologic and toxicologic studies. *Cancer* 1984; 54: 1269-1275.
19. Blachey JD, Hill JB. Renal and electrolyte disturbances associated with cisplatin. *Ann Intern Med* 1981; 95: 628-632.
20. Serrano A, Gerson R, Villela L et al. Comportamiento del magnesio sérico y urinario en pacientes tratados con cisplatino. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 1995; 40 (4): 145-151.
21. Raghavan D, Cox K, Childs A et al. Hypercholesterolemia after chemotherapy for testis cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1386-1389.
22. Bosl GJ, Leitner SP, Atlas SA et al. Increase plasma renin and aldosterone in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1684-1689.
23. Gerson R, Serrano A, Díaz V et al. Modificaciones en la tensión arterial con cisplatino. *Rev Med Hosp Gral Mex* 1998; 6: 151-155.
24. Arai Y, Kawakita M, Okada Y et al. Sexuality and fertility in long term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1444-1448.
25. Hansen SW, Berthelsen JG, Von Der Maase H. Long term fertility and Leydig cell function in patients treated for germ cell cancer with cisplatin, vinblastine and bleomycin vs surveillance. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1695-1698.
26. Rieker PP, Fitzgerald EM, Kalish LA. Adaptive behavioral responses to potential infertility among survivors of testis cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 347-355.
27. Lange PH, Narayan P, Vogelzang NJ et al. Return of fertility after treatment for nonseminomatous testicular cancer: changing concepts. *J Urol* 1983; 129: 1131-1135.
28. Lampe H, Horwich A, Nicholls J et al. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 239-245.

Dirección para correspondencia:

**Dra. Raquel Gerson**  
Hospital General de México  
Unidad de Quimioterapia  
Dr. Balmis # 148  
Col. Doctores.  
06726 México D.F.  
Fax: 5761-5353.