



112352  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**ESQUEMA DE VIP COMO SEGUNDA LINEA  
EN PACIENTES CON TUMOR GERMINAL  
TESTICULAR.  
REVISION DE 7 AÑOS EN EL SERVICIO.**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
ONCOLOGIA MEDICA**

**P R E S E N T A:  
DR. MARCO VINICIO ALONSO BRIONES**

**COORDINADOR:  
DR. MARIO A. PEREZ MARTINEZ**

**MÉXICO, D.F.**

**2003**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**1**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

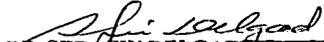


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

  
**DR. SERAFIN DELGADO GALLARDO**

**JEFE DE LA DIVISION DE INVESTIGACION MEDICA  
Y EDUCACION MEDICA HO CMN S XXI. IMSS**



**DR JUAN ALEJANDRO SILVA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGIA MEDICA  
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA HO CMN SXXI IMSS**

  
**DR MARIO A. PEREZ MARTINEZ**

**MEDICO DE BASE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SXXI IMSS  
COORDINADOR DE TESIS**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **AGRADECIMIENTOS**

**A DIOS POR HABERME PERMITIDO TERMINAR UNA CARRERA E INICIO DE UNA NUEVA ETAPA LABORAL.**

**ASI COMO EL APOYO BRINDADO POR MI ESPOSA Y MI HIJO CON QUIENES SIEMPRE CONTE EN MOMENTOS DIFICILES.**

**A LA CONFIANZA DEPOSITADA POR MIS PADRES Y HERMANOS.**

**A TODOS Y CADA UNO DE LOS MEDICOS DE BASE QUE DURANTE LA FORMACION DE LA ESPECIALIDAD ME GUIARON SIEMPRE.**

**A TODOS LOS MEDICOS RESIDENTES DE LA ESPECIALIDAD CON LOS CUALES TUVE CONTACTO DURANTE LA FORMACION.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **INDICE**

**AGRADECIMIENTO**

**ANTECEDENTES CIENTIFICOS**

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

**OBJETIVO**

**MATERIAL Y METODOS**

**CRITERIOS DE RESPUESTA**

**PACIENTES Y METODOS**

**RESULTADOS**

**ANEXOS**

**CONCLUSIONES**

**BIBLIOGRAFIA**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **ANTECEDENTES CIENTIFICOS**

**El cáncer testicular es una neoplasia poco común, sin embargo es el cáncer más frecuente en hombres jóvenes.**

**Se estiman 7 500 casos de cáncer testicular diagnosticados para el 2002 en E.U.**

**La incidencia ha ido en aumento por razones desconocidas de 2 a 4.7 casos por 100 000 habitantes de los años 30's a los 90's siendo en menor frecuencia en el grupo de Africanos y americanos en los cuales se tienen cifras aproximadas de 0.9 casos por 100 000 habitantes.**

**El 95 % de los tumores testiculares son de origen germinal con una tasa de curación del 90 %.**

**La presentación es bimodal un pico entre los 15 a 35 años siendo el grupo de edad más frecuente y un segundo grupo en mayores de 60 años.**

## **HISTOLOGIA**

**Dividido en dos grandes grupos en función de la evolución e historia natural de la enfermedad.**

**Seminomas y No seminomas.**

## **SEMINOMAS**

**Constituyen el 30 % de total aproximado y derivan de las células denominadas espermatocitos sin presencia de marcadores tumorales en 90 %. El restante 10 %**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**cuenta con células del sincitiotrofoblasto que elevan la BhCG. (gonadotropina coriónica Humana fracción beta)**

**Clasificados como bajo grado e intermedio en la escala de riesgo (anexo B) y alcanzan una sobrevida global mayor del 95 % con tratamiento multimodal y son candidatos para tratamiento con QT los estadios clínicos IIC y III.**

#### **NO SEMINOMAS**

**Comprende diferentes tipos celulares, Carcinoma embrionario, Teratoma maduro e inmaduro, coriocarcinoma y tumor de senos endodérmicos los cuales presentan elevación de los marcadores tumorales BhCG y AFP (alfa Feto Proteína) de 80 a 85 %.**

**Cuenta con grados de riesgo bajo, intermedio y alto. Alcanzando una sobrevida global relacionada al estadio clínico II 98 % y III 80 % e indicación de tratamiento con quimioterapia a partir del estadio IB en adelante así como enfermedad por marcadores (S3)**

#### **TRATAMIENTO ESTÁNDAR DE QUIMIOTERAPIA.**

**Consiste en BEP (bleomicina 30 UI dosis total días 2, 8 y 15 del ciclo, Etoposido 100mg/m<sup>2</sup> SC por día, 1 a 5 días y cisplatino 20 mg/m<sup>2</sup> SC por día, 1 a 5 días.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

repetiendo el ciclo cada 21 días. Como tratamiento de primera línea, esquema basado en platino, obteniendo persistencia de la enfermedad hasta en un 30 % de los cuales hay sensibilidad con un esquema basado en Ifosfamida – Cisplatino con respuestas completas del 20 a 25 % en forma duradera.

El análisis de los factores pronósticos ha mostrado que los pacientes con tumor germinal testicular al recibir un esquema basado en platino obtienen hasta 40 % de sobrevida a 3 años, mientras que los pacientes con respuesta parcial y recaídas tienen una sobrevida menor al 10 % en 3 años, siendo el estándar de tratamiento un régimen basado en ifosfamida para este grupo en especial en los estudios llevados en Norteamérica.

En el estudio de Intergrup llevado desde 1987 a 1992 con un total de 304 pacientes con enfermedad avanzada (criterios de la Universidad de INDIANA) se aleatorizaron para BEP o VIP (VP16 a 75 mg/m<sup>2</sup> SC por día, 1 a 5 días, Ifosfamida 1.2 gr/m<sup>2</sup> SC por día, 1 a 5 días y platino 20 mg/m<sup>2</sup> SC día, 1 a 5 días) con un seguimiento final de 5 años reportando 63 % para VIP y 60 % para BEP libres de enfermedad pero con apoyo de Factores estimulantes de colonias Granulocíticas por el grado toxicidad Hematológica.

El grupo de Indiana University Medical Center, estudia al esquema de VeIP (vinblastina 0.11 mg/kg/día por días 1 y 2, Ifosfamida 1.2 gr/m<sup>2</sup> SC día por 1 a 5 días y platino 20 mg/m<sup>2</sup> SC día por 1 a 5 días) como esquema de rescate en un total

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**de 135 pacientes entre julio del 1984 hasta diciembre 1989 de los cuales 67 (49.6 %) están libres de enfermedad posterior a la Quimioterapia y sobrevida total 42 pacientes (32 %) y 32 (23.7 %) continua libre de enfermedad.**

**Se ha establecido el tratamiento de VeIP como de segunda línea de tratamiento posterior a falla con esquema de platino y como primera línea de rescate en recurrencias.**

## **OBJETIVO**

**Medir la efectividad de vinblastina, Ifosfamida y Platino (VeIP) como terapia de segunda línea en pacientes con tumor de células germinales testiculares que fueron primeramente tratados con esquema basado en platino (Platino + Etoposido y usualmente en combinación con bleomicina)**

## **MATERIAL Y METODOS**

**Se revisan expedientes en el servicio de archivo físicos y electrónicos con diagnóstico de Tumor Germinal Testicular que se consultaron entre enero de 1995 y diciembre del 2001.**

## **TIPO DE ESTUDIO**

**Estudio Retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo.**

## **ANALISIS ESTADISTICO**

**Sobrevida de Kaplan y Mier.**

**Mediana estadística y media con derivaciones estándar.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **CRITERIOS DE RESPUESTA**

**Basados en los criterios de la OMS vigentes en el momento de los diagnósticos.**

### **RESPUESTA COMPLETA**

**Desaparición de toda la enfermedad  $\geq$  4 semanas**

### **RESPUESTA PARCIAL**

**Disminución  $>$  50 % con  $\geq$  4 semanas**

### **PROGRESION**

**Aumento de  $>$  25 %**

### **ESTATISMO**

**No cumple criterios de Respuesta Parcial o Progresión.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **PACIENTES Y METODOS**

**Revisión de 1 498 expedientes con diagnóstico de tumor germinal testicular que acuden a consulta externa de esta unidad entre enero de 1995 y hasta diciembre del 2001 seleccionando aquellos que han recibido VIP como segunda línea de tratamiento.**

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

**Pacientes con diagnóstico de tumor germinal testicular reportado en el expediente  
Manejo con esquema de VIP como segunda línea.**

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

**Paciente con diagnóstico de tumor germinal testicular que no es manejado con  
esquema de VIP  
Pacientes con recurrencia de tumor germinal testicular.  
Tratamiento previo con esquema de ifosfamida.**

## **RESULTADOS**

**Expedientes revisados: 1 498**

**Pacientes con Quimioterapia 954**

**Manejo con QT 773**

**Esquema de VIP 181**

**Casos con tratamiento de VIP 202**

**Casos seleccionados 181 (ANEXO 1)**

## **DIVISIÓN POR GRUPO HISTOLÓGICO**

**Seminoma 21 pacientes (11.6 %)**

**No seminoma 160 pacientes (88.4 %) (ANEXO 2)**

## **EDAD EN AÑOS**

**SEMINOMA Media de 30 años**

**NO SEMINOMAS Media de 26 años (ANEXO 3)**

ESTADIO CLINICO	SEMINOMAS	NO SEMINOMAS
I	2	12
II	11	54
III	8	94

(ANEXO 4)

LADO DE PRESENTACION	SEMINOMAS	NO SEMINOMAS
IZQUIERDO	11	71
DERECHO	10	89

(ANEXO 5)

HORMONALES	AFP . ng/ml	BhCG . ng/ml	DHL UI limite 210
SEMINOMA 21 Pacientes	Mediana 56 (1 - 900)	Media 7.35 (0.1 - 47.25)	Media 889 (114 a 3 969)
NO SEMINOMAS 160 Pacientes	Mediana 56 (1 - 10 782)	Mediana 1.18 (0.001 a 28 653)	Mediana 277 (106 - 4 078)

**ESQUEMA                    SEMINOMAS (21)                    NO SEMINOMAS (160)**

**BEP                                    Mediana 5 ciclos                    Mediana 4 ciclos**  
**(ANEXO 6 Y 7)                    (1 - 6)                                    (2 - 6)**

**VIP                                    Mediana 3 ciclos                    Mediana 3 ciclos**  
**(ANEXO 8 Y 9)                    (1 - 6)                                    (1 - 6)**

**RESPUESTAS A ESQUEMA VIP**

**SEMINOMAS:**

**Respuesta Global en 11 pacientes (62 %) de un grupo total de 21 pacientes de los cuales se dividen en:**

**Completa 3 (14 %)    y    Parcial 8 (38 %)**

**(ANEXO 10)**

**NO SEMINOMAS:**

**Respuesta en 60 pacientes (37.5 %) del total de 160 pacientes correspondiendo:**

**Completa 28 (17.5 %)    y    Parcial 32 (20 %)**

**(ANEXO 11)**

**Esto resulta en un total de 31 pacientes de ambos grupos con respuesta completa posterior al esquema de VIP.**

**Toxicidad Hematológica grado III o IV presente en 19 pacientes mismos que refieren  
Difiriendo el tratamiento hasta 7 días en 17 pacientes y abandono del tratamiento en 2  
Pacientes**

**(ANEXO 12)**

**Damos un seguimiento en los expedientes para ambos grupos con una mediana de  
seguimiento de 23 meses (rango de 3 a 120 meses) considerando desde la fecha del  
diagnóstico hasta el corte de la revisión.**

**(ANEXO 13)**

**la sobrevida se divide a su vez en vivos con actividad tumoral  
(VCAT) y vivos sin actividad tumoral (VSAT), así como pacientes  
muertos con actividad (MCAT) y un grupo en especial que se  
denomina perdidos con actividad (PCAT) el cual consiste en  
los pacientes correspondientes a manejo de egreso  
hospitalario por máximo beneficio a su hospital general de  
zona y de los cuales se pierde el seguimiento en las unidades  
de envío, no documentando en el expediente de esta unidad la  
fecha de defunción.**

**Las respuestas obtenidas por el esquema de Quimioterapia VIP se divide en:**

<b>Respuestas</b>	<b>SEMINOMAS</b>	<b>NO SEMINOMAS</b>
<b>Completa</b>	<b>3</b>	<b>28</b>
<b>Parcial</b>	<b>8</b>	<b>32</b>

<b>Estatismo</b>	<b>3</b>	<b>25</b>
<b>Progresión</b>	<b>6</b>	<b>57</b>
<b>No valorable</b>	<b>1</b>	<b>18</b>

**Al momento del corte en pacientes NO SEMINOMAS se encuentra:**

**PACIENTES**

<b>VSAT</b>	<b>28</b>
<b>VCAT</b>	<b>22</b>
<b>PCAT</b>	<b>71</b>
<b>MCAT</b>	<b>39</b>

**VSAT: Vivos Sin Actividad Tumoral; VCAT: Vivos Con Actividad Tumoral;  
PCAT: Perdidos Con Actividad Tumoral; MCAT: Muertos Con Actividad T.**

**De manera tal que se obtiene 50 pacientes (31.25 %) vivos al momento del corte.**

**Siendo considerable la cantidad de pacientes perdidos con AT (71 pacientes)**

**Al momento del corte en SEMINOMAS se encuentra:**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**PACIENTES**

<b>VSAT</b>	<b>4</b>
<b>VCAT</b>	<b>3</b>
<b>PCAT</b>	<b>10</b>
<b>MCAT</b>	<b>4</b>

**La sobrevida global en ambos grupos se obtiene:**

<b>Corte en Meses</b>	<b>Sobrevida +/- DS</b>
12	78 (3)
24	52 (4)
36	39 (4)
48	32 (4)
60	29 (4)
120	12 (5)

**La sobrevida (supervivencia) en el grupo de pacientes con respuesta completa**

**Con seguimiento promedio de 23 meses.**

**(ANEXO 14)**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **CONCLUSIONES**

**La revisión del esquema de QT VIP (vinblastina, Ifosfamida y CDDP) como segunda línea en pacientes con tumor germinal testicular en nuestro servicio demuestra que se encuentra dentro de los parámetros de respuesta establecidos.**

**Carece de ser un estudio retrospectivo con las limitantes propias.**

**Se requiere de un estudio prospectivo para determinar en nuestro medio la funcionalidad del esquema VIP con criterios de valoración RECIST.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Bosl GJ, Motzer RJ: Testicular germ cell cancer. *N Engl J Med* 337:242-53.
- 2- 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* 316: 1435-1440. 1987
- 3- Mc Caffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF et al; Ifosfamide and cisplatin containing chemotherapy as first line salvage therapy in germ cell tumors: Response and survival. *J Clin Oncol* 15:2559 -63, 1997.
- 4- Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR, et al; Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrente germ cell tumor *J Clin Oncol* 16:2500-04, 1998
- 5- Harstrick A, Schmoll HL, Wilke H et al; cisplatin, etoposide and Ifosfamide salvage therapy for refractory or relapsing germ cell carcinoma *J Clin Oncol* 9:1549-55, 1991
- 6- Ghosn M, Droz JP, Theodore C et al; Salvage Chemotherapy in refractory germ cell tumor with etoposide plus Ifosfamide plus high dose cisplatin *Cancer* 62: 24-7, 1998
- 7- Pizzocaro G, SLVIONI r, Piva L, et al; Modified cisplatin, etoposide (or vinblastine) and Ifosfamide Salvage therapy for male germ cell tumor. Long term results. *Ann Oncol* 3:211-6, 1992.
- 8- Williams SD, Einhorn LH Etoposide salvage therapy for refractory germ cell tumors An Update. *Cancer treat rev* 1982; 9:67-71.
- 9- Wheeler BM, Loehrer PJ Williams SD et al. Ifosfamide in refractory male germ cell tumors *J Clin Oncol* 1986; 4:28-34
- 10- Bremer K, Neiderte N et al; Etoposide and Etoposide, Ifosfamide therapy fro refractory testicular tumors *Cancer treat rev* 1982; 9:79-84
- 11- Loehrer pj, einhorn LH et al; VP-16 plus ifosfamide plus cisplatin as salvage therapy in refractory germ cell cancer; *J Clin Oncol* 1986; 100:19-24
- 12- Motzer R, Sheinfeld J et al; Paclitaxel, Ifosfamide and cisplatin second line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer *J Clin Oncol* 2000; 18 (12): 2413-8.
- 13- Abraham J, Allegra CJ et al *Bethesda Handbook of clinical Oncology* 2001

**14- Pazdur R, Lawrence R, William JH et al; cancer Management: A multidisciplinary Approach 6<sup>th</sup> edition.**

**15- De vita VT, Hellman S et al; Cancer Principles and Practice of oncology 6<sup>th</sup> Edition**

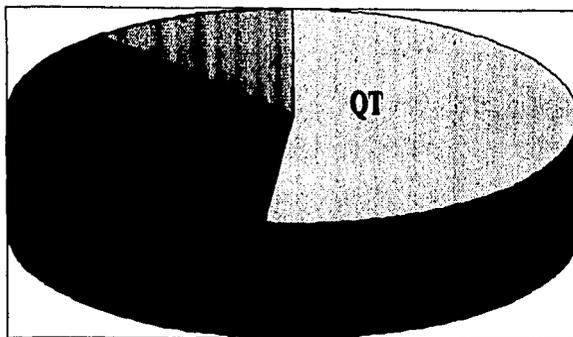
**16- Bast, Kufe, pollock et al; Cancer Medicine 5<sup>th</sup> edition.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# UNIVERSO DE PACIENTES

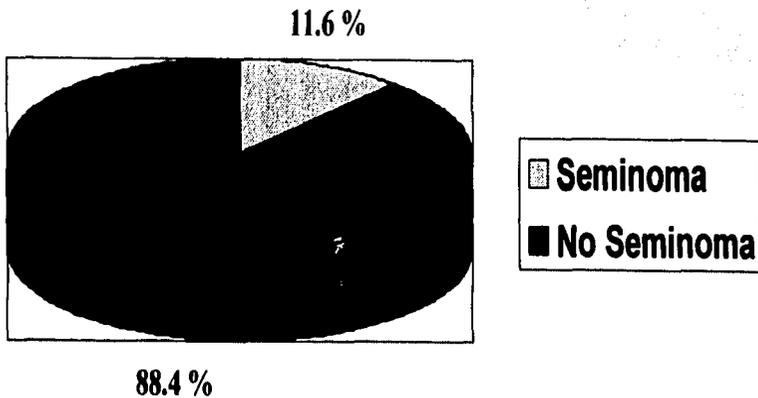
1 498 EXPEDIENTES

VIP



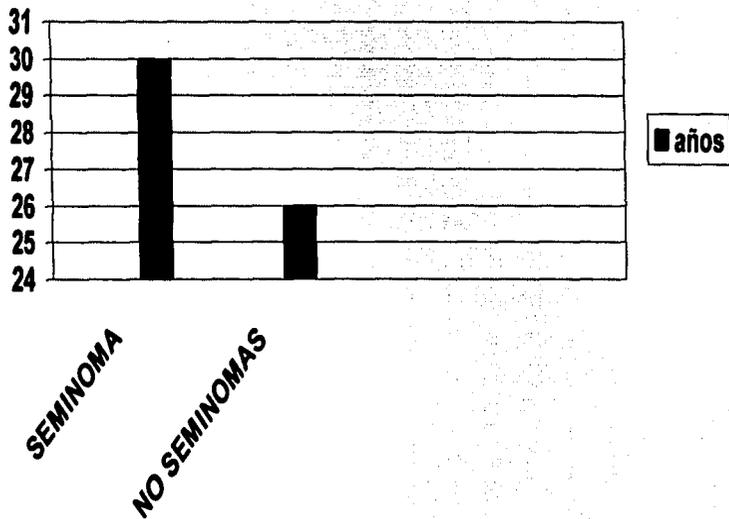
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# HISTOLOGIA



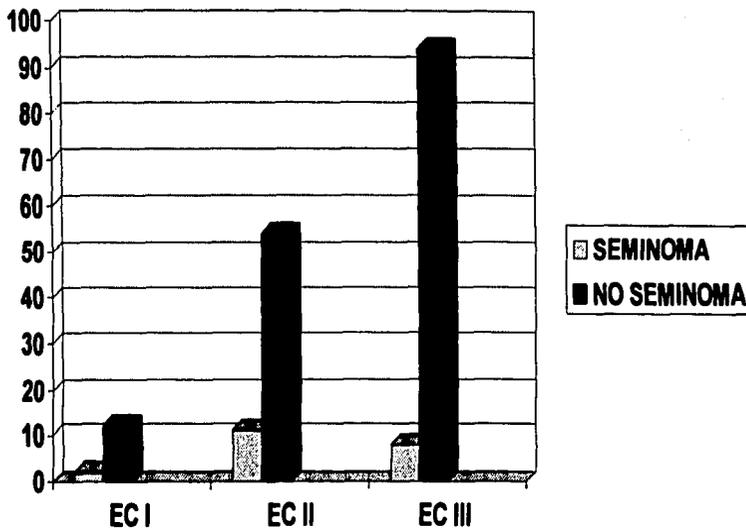
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# EDAD



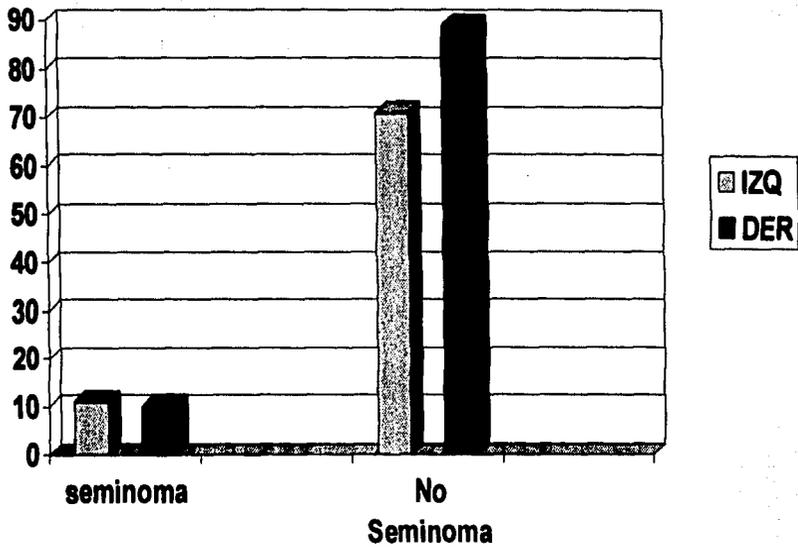
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# ESTADIO

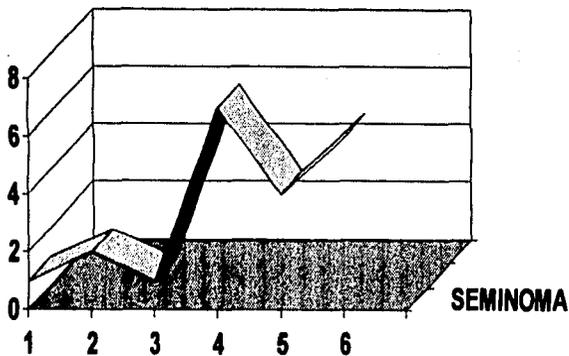


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

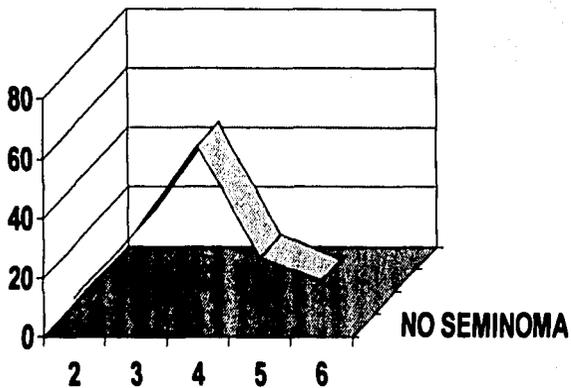


# ESQUEMA DE BEP



TESIS NO SALE  
TESIS GONFERIA NOTECIA  
FALLA DE ORIGEN

# ESQUEMA DE BEP

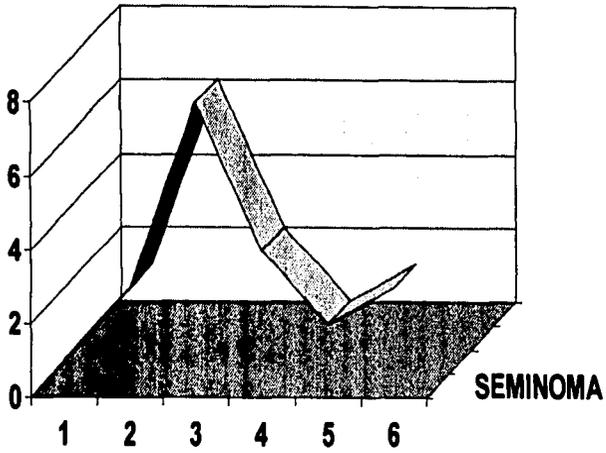


NO SEMINOMA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# ESQUEMA DE VIP

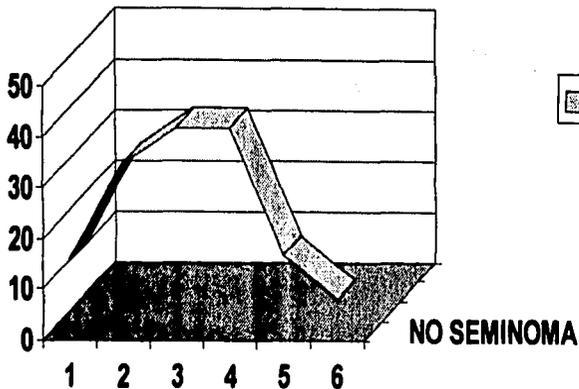
TESTE CON  
FALLA DE ORIGEN



SEMINOMA

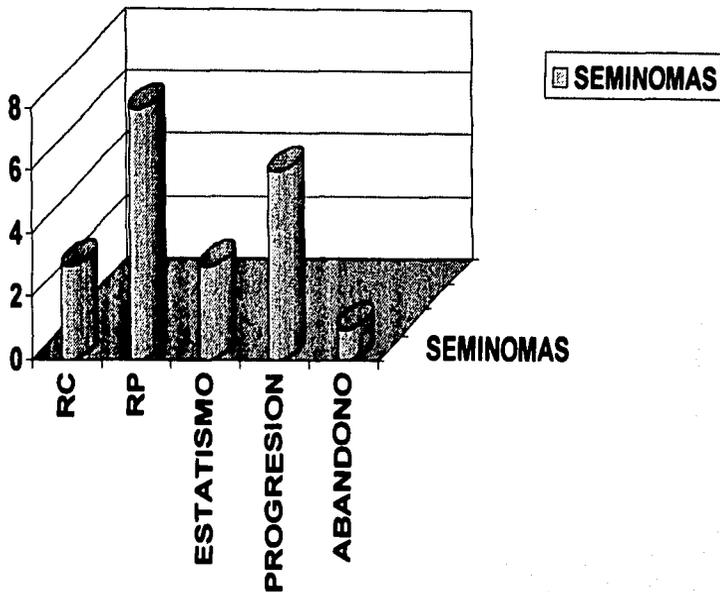
# ESQUEMA DE VIP

TESTE CON  
FALLA DE ORIGEN



NO SEMINOMA

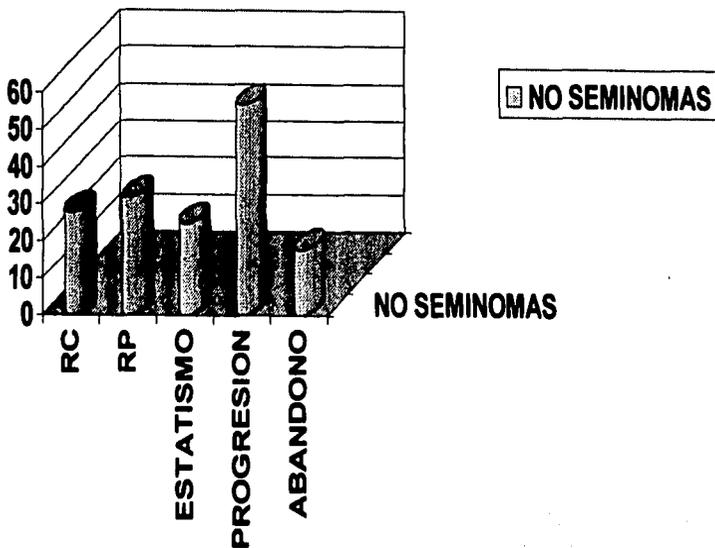
# RESPUESTA AL TRATAMIENTO



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

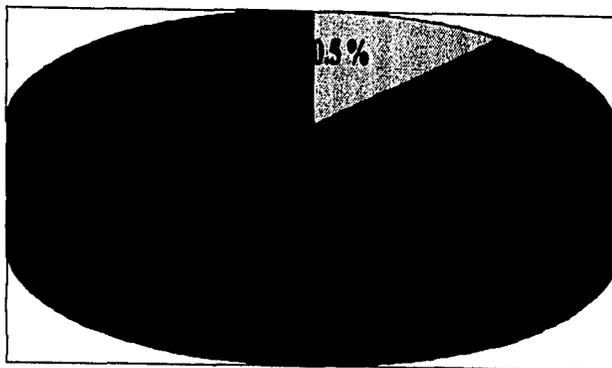
# RESPUESTA AL TRATAMIENTO

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



# TOXICIDAD HEMATOLOGICA III - IV

19 ptes

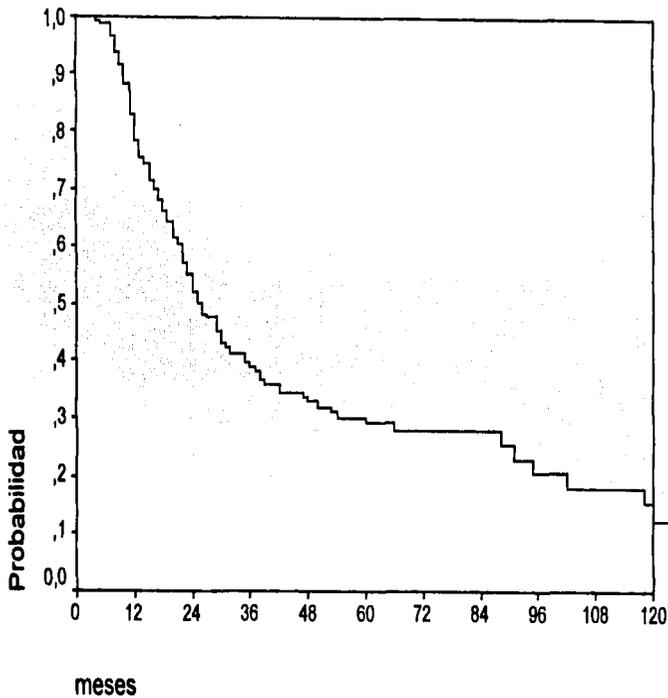


FALLA DE ORIGEN  
TFE 8001

■ si  
■ no

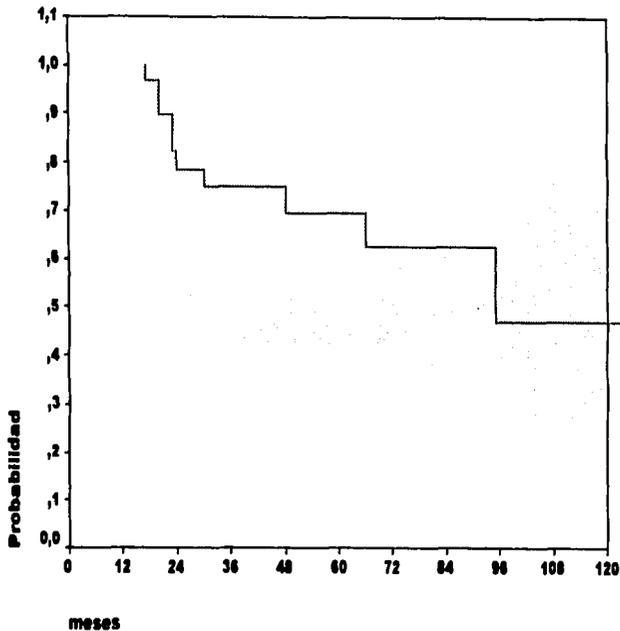
162 ptes

## SUPERVIVENCIA GLOBAL



TECnic CON  
FALLA DE ORIGEN

## SUPERVIVENCIA EN RC



TESTS COM  
FALLA DE ORIGEN