



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

**Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional Siglo XXI
UMAE Hospital de Oncología**

**FACTORES PRONOSTICOS CON CANCER DE TESTICULO NO SEMINOMATOSO
ESTADIO IIC QUE RECIBIERON ESQUEMA BASADO EN PLATINO EN EL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA COHORTE HISTORICA DEL 2006 al 2011.**

**TESIS DE POSTGRADO:
PARA RECIBIR TITULO DE ONCOLOGO MEDICO**

Dr. Roberto Iván Romero Díaz

Residente de Oncología Médica, Hospital de Oncología, CMN SXXI

Tel. 55 1855-3988

Correo: d.r.ivan@hotmail.com

Asesor metodológico

Dra. Yolanda L. Bautista Aragón

Adscrito al servicio de Oncología Médica, Hospital de Oncología, CMN SXXI

Tel. 55 3233-8721

Correo: yolabau@hotmail.com

Asesor clínico.

Dr. Miguel Quintana Quintana

Adscrito al servicio de Oncología Médica.

Tel. 551421-6181

Correo: qquintanam@gmail.com



Numero de Registro: R-2012-3602-21

01/04/2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **01/10/2012**

DR. MIGUEL QUINTANA QUINTANA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

FACTORES PRONOSTICOS EN PACIENTES CON CANCER DE TESTICULO NO SEMINOMATOSO ESTADIO IIC.

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2012-3602-21

ATENTAMENTE

DR. PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Agradezco a Dios, a mis profesores, a mis padres que están en el cielo, y mi esposa e hijos que me aguantaron todo.....

HOJA DE FIRMAS

Dr. Roberto Iván Romero Díaz

Médico Residente de Oncología Médica.

Adscrito al servicio de Oncología Médica, Hospital de Oncología, CMN SXXI

Asesor metodológico

Dra. Yolanda Lizbeth Bautista Aragón

Adscrito al servicio de Oncología Médica, Hospital de Oncología, CMN SXXI

Asesor clínico.

Dr. Miguel Quintana Quintana

Adscrito al servicio de Oncología Médica.

Adscrito al servicio de Oncología Médica, Hospital de Oncología, CMN SXXI

Dr. Gabriel González Avila

Dirección de Educación e Investigación en Salud

Hospital de Oncología, CMN SXXI

INDICE

HOJA DE PRESENTACIÓN

I. Autorización

II. Hoja de firmas

RESUMEN.

ANTECEDENTES

- a. Introducción
- b. Epidemiología
- c. fisiopatogénia
- d. Factores de riesgo
- e. Biología molecular
- f. Histología
- g. Diagnostico
- h. Marcadores Tumorales
- i. Estudios de Imagen
- j. Estadificación
- k. Estudios Realizados.
- l. Justificación
- m. Planteamiento del problema
- n. Pregunta de investigación
- o. Hipótesis
- p. Objetivos.
 - I. General
 - II. Específicos

MATERIAL Y MÉTODO

- a. Diseño
- b. Universo de Estudio
- c. Tipo de Muestreo
- d. Criterios de Selección
- e. Variables

f. Análisis Estadístico

ASPECTOS ÉTICOS

RECURSOS HUMANOS

RESULTADOS.

DISCUSIÓN

CONCLUSIÓN

ANEXOS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

BIBLIOGRAFÍA.

RESUMEN.

Cáncer testicular es una enfermedad rara que ocurre en 1-1.5% de todas las neoplasias en el hombre. Esta neoplasia tiene dos picos de presentación, entre la tercera y cuarta década de la vida. Se clasifica en tres categorías: tumores germinales que se presentan en un (90-95%), tumores del cordón estromal, y los misceláneos que son tumores de la línea germinal/estromal y cordón sexual. Dentro de la clasificación de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), los tumores testiculares germinales se subclasifican en seminoma con células de sincitiotrofolasto, espermatocítico y espermatocítico con componente de sarcoma. Los tumores no seminomatosos o tumores mixtos incluyen al coriocarcinoma, teratoma maduro e inmaduro, y carcinoma embrionario. La tasa de curación de los tumores testiculares es 90% para tumores de riesgo bajo e intermedio en estadios I, aunque la adecuada estadificación al diagnóstico influye para proporcionar la opción terapéutica más apta, ya sea cirugía, radioterapia o quimioterapia.

La decisión terapéutica basada en la estadificación es de gran importancia para obtener los mejores resultados para el paciente. Se requiere de un grupo multidisciplinario donde toma parte el urólogo oncológico, oncólogo médico, radioterapeuta y el patólogo. El presente estudio es un análisis retrospectivo de casos de pacientes con tumores germinales no seminomatoso, con el fin de establecer factores predictivos para la recurrencia en estadio IIC. Las variables a analizar son: edad, estado funcional, porcentaje de histología predominante (los tumores germinales mixtos tienen más de una estirpe histológica), DHL, AFP, BHGC, albumina, sitios de metastasis.

Objetivos. Determinar si la edad, ECOG, histología, grupo de riesgo, tamaño de adenopatías retroperitoneales, albumina y hemoglobina son los factores pronósticos más frecuentes asociados a supervivencia libre de recurrencia en pacientes con cáncer de testículo estadio IIC que recibieron una primera línea de quimioterapia con esquema de **(BEP)** en el hospital de oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Material y Métodos. Cohorte histórica, El análisis de los resultados se analizarán usando el paquete estadístico computarizado SPSS 15.

Resultados. Pacientes con adenopatías menor a 7.5 cm el 50% están vivos a 5 años (p.001 Log-Rank), comparado con pacientes que presentaron adenopatías entre 7.5- 12.5 28% están vivos a 5 años (p.02 Log-Rank). Pacientes con hemoglobina menor de 10 gr solo 38% están vivos a 5 años (p.0001 Log-Rank), comparado con los pacientes que presentaron una hemoglobina mayor a 10 gr, el 85% están vivos a 5 años (p.002 Log-Rank).

Discusión. El presente estudio serie presente demuestra que el tamaño de las adenopatías retroperitoneales y los niveles bajos de hemoglobina son factores de mal pronóstico para la supervivencia libre de recurrencia en pacientes con cáncer de testículo no seminoma estadio IIC. Son factores independientes al grupo de riesgo por la clasificación del grupo colaborativo internacional de tumores germinales.

ANTECEDENTES:

a. Introducción.

Cáncer testicular es una enfermedad rara que ocurre en 1-1.5% de todas las neoplasias en el hombre. Esta neoplasia tiene dos picos de presentación, entre la tercera y cuarta década de la vida. Se clasifica en tres categorías: tumores germinales que se presentan en un (90-95%), tumores del cordón estromal, y los misceláneos que son tumores de la línea germinal/estromal y cordón sexual. Dentro de la clasificación de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (**OMS**), los tumores testiculares germinales se subclasifican en seminoma con células de sincitiotrofoblasto, espermatocítico y espermatocítico con componente de sarcoma. Los tumores no seminomatosos o tumores mixtos incluyen al coriocarcinoma, teratoma maduro e inmaduro, y carcinoma embrionario ^[1]

La tasa de curación de los tumores testiculares depende de una adecuada estadificación al diagnóstico e influye en la opción terapéutica más apta, ya sea cirugía, radioterapia o quimioterapia. La decisión terapéutica basada en la estadificación es de gran importancia para obtener los mejores resultados para el paciente. Se requiere de un grupo multidisciplinario donde toma parte el urólogo oncológico, oncólogo médico, radioterapeuta y el patólogo.

El presente estudio es un análisis retrospectivo de casos de pacientes con tumores germinales no seminomatoso estadio IIC, con el fin de establecer factores predictivos para una sobrevida libre de recurrencia después de recibir una primera línea de quimioterapia basada con el esquema bleomicina, etoposido y cisplatino (BEP), este estudio nos proporcionaría información de que pacientes tuvieron mejor respuesta al tratamiento y si estos factores predictivos clínico patológicos influyeron en la supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global de los pacientes que recibieron una primera línea de quimioterapia.

La muestra consta de pacientes en estadio IIC específicamente, mayores de 18 años con reporte de histopatología, que ya recibieron primera línea de quimioterapia con esquema de BEP y que en su expediente cuenta con todas las variables a analizar. El tipo

de muestreo es de expedientes de pacientes vistos en la consulta de oncología médica desde 1 de Enero del 2007 a 1 de Febrero del 2011, en el Hospital de Oncología Centro Nacional Siglo XXI.

Los factores predictivos que se analizan nos servirían como una herramienta de identificación de pacientes que presentaron un mayor supervivencia libre de recurrencia y global y con ello analizar que impacto se tiene con el tratamiento y no sobre tratarlos. Los factores predictivos a evaluar son los siguientes: edad, estado funcional, porcentaje de histología predominante (los tumores germinales mixtos tienen más de una estirpe histológica), deshidrogenasa láctica (**DHL**), Alfa feto proteína (**AFP**), fracción B de la hormona gonadotropina humana (**BHGC**), albumina, después de recibir 4 ciclos de quimioterapia con esquema de Bleomicina, Etoposido y Cisplatino (**BEP**).

b. Epidemiología:

Los tumores germinales mixtos o también llamados no seminomatoso, es una neoplasia maligna más frecuente en hombres jóvenes, en México en el 2003 ocupó el lugar 8 de morbilidad en las neoplasias en hombres con 1287 casos y dentro de la mortalidad no está dentro de las 10 primeras causas de defunción en hombres, ya que es una de las neoplasias con más alta tasa de curación a nivel mundial a pesar de diagnosticarse en estadio III o enfermedad metastásica. A nivel mundial solo representa el 1-2% de todas las neoplasias, y el tumor germinal mixto no seminomatoso se presenta en un 40% ^[2]. La edad más común de presentación es entre los 18 y 35 años de edad y el segundo pico después de los 60 años siendo el seminoma el tumor más común en estos pacientes.

Se presenta menos en afroamericanos que en blancos. Dinamarca reporta una alta incidencia de cáncer de testículo. Los tumores germinales se presentan en un 90% en el testículo y solo 10% es extra gonadal. Los sitios extra gonadales más frecuentes son retro peritoneo, mediastino y glándula pineal. Supervivencia para los pacientes cáncer de testículo es del 95% con altas posibilidades de cura en etapas tempranas y solo 42% en estadios avanzados ^[2].

c. fisiopatogénia.

Análisis genéticos en hombres con cáncer testicular han demostrado que 100% de los tumores contienen un mayor número de copias del cromosoma 12p. Este marcador cromosómico se manifiesta como una o múltiples copias del i(12p) o como duplicaciones en cadena del genoma. Estas alteraciones cromosómicas se han observado en estadios tempranos de tumores germinales no seminomatosos. Estos cambios genéticos se han asociado con el origen de estos tumores ^[3].

Los precursores de todos los tumores germinales como los gonocitos fetales que escapan del proceso normal espermatogénico. Un modelo propuesto de Skakkebaek et al. Sugiere esta espermatogonia sufre divisiones anormales mediante la estimulación del complejo kit-R/SCF (factor de células troncales) que provoca una proliferación descontrolada de gonocitos. Este crecimiento invasivo subsecuentemente es postulado mediante la estimulación de la hormona gonatropina humana en la fase post natal y en la pubertad.

Otro modelo propuesto es el de Changanti y Houlsworth; sugieren eventos aberrantes en el intercambio de información de los cromátidos durante el cruzamiento de la división meiótica incrementando el número de copias del 12p y sobreexpresión del ciclina D2 (CCND2). En una célula que contiene rupturas de ADN de cadenas impares, incrementa la sobre expresión de ciclina D2 y bloquea a p53 que es dependiente de una respuesta apoptótica, lo que causa una reiniciación del ciclo celular e inestabilidad genómica ^[6].

El linaje y la diferenciación normal de las células germinales es regulado por la expresión de genes, modificación epigenética (hipermetilación de promotores y modificación de histonas). Esta modificación epigenética esta regulada por la expresión de genes involucrados en el desarrollo normal de células germinales. Estudios experimentales in vitro han demostrado que las células germinales transformadas exhiben un nivel bajo de metilación de los promotores y esta hipometilación se asocia a una sobre proliferación celular aberrante.

La fisiopatogénia de los tumores germinales se enfoca en cambios que involucran el cromosoma 12p, que es un marcador cromosómico patognomónico que se encuentra

en el 90% de las células de pacientes con tumores germinales. Estas anormalidades citogenéticas se asocian en carcinomas in situ, sin embargo aun no se establece una asociación con la tumorigenesis de tumores germinales. Mutaciones activadas por un proto-oncogene c-Kit se han vinculado con la espermatogénesis anormal, ya que este se ha encontrado expresado en células germinales fetales, y se a detectado en la tumorigenesis de carcinoma in situ.

d. Factores de riesgo.

Los factores de riesgo epidemiológicos de aparición de tumores testiculares son: antecedentes de criptorquidia, síndrome de Klinefelter, antecedentes familiares de tumores testiculares en familiares de primer grado (padre/hermanos), presencia de un tumor o TIN contralateral e infertilidad ^[6,7]. La talla se ha asociado a un riesgo de cáncer de células germinativas, aunque se requiere confirmación adicional. Aunque los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad son desconocidos, se ha relacionado con la criptorquidia un riesgo de desarrollo de cáncer testicular germinal hasta en un 40% ^[5]. Así mismo se reporta un riesgo de 1-5% de desarrollar un tumor germinal en hombres con testículos no descendidos ^[6].

Hombres con síndrome de feminización y gónadas retenidos intra abdominales incrementan hasta 40x el riesgo de desarrollar un tumor germinal ^[5]. Se mencionan otros factores de riesgo como es atrofia testicular, traumatismos e irradiación que se han asociado con cáncer testicular, algunos ya corroborados y otros aun sin confirmación.

e. Biología molecular.

En los pacientes con cáncer de testículo se han descrito alteraciones genéticas. En todos los tipos histológicos de tumores de células germinales se ha descrito un marcador genético específico (un isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12, i(12p) ^[4]. Las neoplasias intratubulares de células germinales (neoplasia intraepitelial testicular **(TIN)**) presentan las mismas anomalías cromosómicas y se han detectado alteraciones en el locus p53 en el 66 % de los casos de TIN testicular ^[5]. Es probable que una desregulación

del programa pluripotencial de células germinales fetales (identificado mediante marcadores específicos, como M2A, C-KIT y OCT4/NANOG) sea responsable del desarrollo del TIN y neoplasias de células germinales. En la progresión a seminoma y carcinoma embrionario existe superposición tal como se ha constatado mediante análisis de expresión en todo el genoma y detección de ARNm de alfafetoproteína (**AFP**) en algún seminoma atípico ^[4, 5].

f. Histopatología.

Una clasificación histológica validada a nivel internacional de los tumores testiculares se deriva de la Armed Forces Institute of Pathology, esquema de clasificación de Dixon y Moore; quien clasifica los tumores germinales como seminoma puro, así como otras cuatro categorías, cada una de las cuales pueden ocurrir con o sin elementos de seminoma: (1) carcinoma embrionario, (2) teratoma, (3) teratoma con focos de carcinoma embrionario y coriocarcinoma (también llamado teratocarcinoma), y (4) coriocarcinoma con y sin elementos embrionarios ^[8]. Por esta razón, los tumores testiculares se clasifican en germinales, con mayor frecuencia los seminomas puros en un 60% y los tumores germinales mixtos o no seminomas que contienen un origen mixto más de 2 tipos de histología (senos endodérmicos o carcinoma embrionario o teratoma inmaduro y maduro o coriocarcinoma o teratocarcinoma) con una presentación en un 40%. Los tumores del estroma gonadal que incluyen (de células de Leydig, Sertoli y mixtos) se presentan en un 2% y el gonadoblastoma en un 1% ^[8].

Cada uno de los tumores germinales elevan un marcador tumoral que nos sirve como diagnóstico, pronóstico y monitorización para respuesta al esquema de quimioterapia. El carcinoma embrionario se asocia con niveles elevados de alfa feto proteína (AFP) y fracción beta de hormona gonadotropina coriónica humana (BHGC). El carcinoma de senos endodérmicos o saco de yolk se asocia con elevación de AFP solamente. El coriocarcinoma eleva BHGC, el teratoma puro no eleva marcadores, el tumor mixto más frecuente es el teratocarcinoma y se presenta en un 37% y se asocia con elevación de cualquiera de los marcadores anteriormente mencionados ^[12].

g. Diagnóstico

El diagnóstico de cáncer testicular es basada en la exploración física general pero enfocada en los testículos y el abdomen. Así mismo es basada en hallazgos en los estudios de laboratorio que son complementarios como son los marcadores séricos (AFP, BHGC, DHL), un ultrasonido testicular y una tomografía computarizada para estadificación.

La exploración física de los testículos es importante por que se tiene que buscar intencionadamente una lesión tumoral y descartar otras causas de crecimiento anormal del testículo. También se explora el abdomen para descartar adenopatías retroperitoneales para aórticas e inguinales. El cáncer testicular aparece como una lesión indolora unilateral intraescrotal y en un 10% aparece fuera de la bolsa escrotal. Ginecomastia otro signo que aparece en un 7% en pacientes con cáncer de testículo, más comúnmente en tumores no seminoma, y dolor de espalda que aparece en un 11%^[10]. En el 10 % de los casos, un tumor testicular simula una orquiepididimitis, con la demora consiguiente del diagnóstico correcto. La exploración física revela las características de la masa testicular y siempre debe llevarse a cabo junto con una exploración general a fin de detectar posibles metástasis a distancia (supraclaviculares), una masa abdominal palpable o ginecomastia. En todos los pacientes con una masa intraescrotal debe efectuarse un diagnóstico correcto^[10,11].

h. Marcadores séricos:

Los marcadores tumorales son un componente fundamental de la evaluación de laboratorio de los pacientes con sospecha de tumores testiculares. Son diagnósticos, son de utilidad pronóstica, y son de vital importancia para monitorización de la progresión en la medición de la enfermedad y respuesta al tratamiento. Los estudios de laboratorio habituales obtenidos en personas con sospecha de cáncer testicular, los niveles de BHGC, AFP y DHL son obligatorios previo a la orquiectomía y posterior a esta.

La BHGC es una glicoproteína de 45.000 peso molecular. Se compone de 2 subunidades enlazadas covalentemente, una subunidad alfa compartida por la hormona

leuteinizante (**LH**), hormona estimuladora folicular (**FSH**), y la hormona estimulante de la tiroides, y una subunidad beta única que puede ser fácilmente medida en el suero.

Considerando que la subunidad beta normalmente se produce en niveles altos por la placenta, los niveles bajos detectables en adultos normales no embarazadas, entre ellos algunos hombres, la elevación de esta fracción BHCG se observa en neoplasias que incluyen tumores de células germinales de testículo, ovario, próstata, vejiga, uréter y cáncer renal ^[12]. En los tumores de células germinales, la BHCG es producida por células sincitiotrofoblásticas durante la organogénesis en el desarrollo del feto. Los niveles extremadamente altos de BHCG se asocian generalmente con tumores de células germinales con componente de coriocarcinoma, carcinoma embrionario y seminoma. A pesar de que en los seminomas se considera generalmente como marcador negativo, la incidencia de encontrar niveles altos de BHCG en esta variante varía desde 5% a 40%. En general, estas elevaciones de BHCG no superan un nivel de más 100 mUI / ml, y probablemente no connota un peor pronóstico.

La AFP es una glicoproteína que es la principal proteína de suero del feto. Se encuentra no sólo en pacientes con tumores de células germinales no seminomatoso, también en mujeres embarazadas, en pacientes con carcinoma hepatocelular, y en ocasiones en los pacientes con hígados cirróticos secundario a infección por virus de la hepatitis. Su vida media biológica es de 4 a 6 días. Elevaciones de AFP son más frecuentes en el carcinoma embrionario y tumores del saco vitelino, se ha reportado una sensibilidad hasta un 89% ^[12]. Los seminomas y coriocarcinoma puros no producen la AFP. Así, en la ausencia de la hepatitis u otras causas de AFP, por definición, la presencia de un nivel elevado de AFP en un seminoma histológicamente puro identifica la presencia de elementos no seminomatoso.

La LDH es un marcador inespecífico que parece estar relacionado con la carga tumoral y que puede servir como un indicador de respuesta al tratamiento y un predictor del pronóstico. Curiosamente, el gen que codifica la isoenzima LDH 1 se encuentra en el cromosoma 12, y el nivel sérico de isoenzima LDH 1 se ha demostrado que se correlaciona con el número de copias de i(12p) en el tumor de células germinales, Se ha reportado que

pacientes que tienen las dos copias de este gene, tienen un peor pronóstico para supervivencia ^[5,6,12].

Los marcadores tumorales séricos contribuyen a la estadificación de los tumores de células germinales no seminomatoso particularmente en pacientes con enfermedad avanzada a partir de estadios IIC, IIIA, IIIB y IIIC. De acuerdo a los niveles séricos de los marcadores tumorales se estratifican en tres diferentes riesgos para la recurrencia de la enfermedad a 5 años a partir del diagnóstico. Riesgo bajo es cuando la AFP es menor de 1000 ng/mL, BhCG es menor de 5000 UI/mL, y la LDH es menor de 1.5 veces del límite normal. El riesgo intermedio se clasifica cuando los niveles AFP se reportan entre 1000 a 10,000 ng/mL, ó BhCG se reporta entre 5000 a 50,000 UI/mL, ó la LDH entre 1.5-10 veces del límite normal. Finalmente el riesgo alto para la recurrencia de la enfermedad a 5 años, se clasifican cuando al menos uno de los tres marcadores está elevado. La AFP mayor de 10,000 ng/ml, ó BHCG mayor de 50,000 UI/mL ó DHL mayor a 10 veces del límite normal ^[20]. En conclusión, aproximadamente el 15% de los tumores de células germinales son marcadores negativos. Elevación AFP solo se eleva en 40% de los tumores de células germinales no-seminomatosos, y la BHCG solo se eleva en un 50% a 60%, y la DHL solo en un 45%. Por lo anterior citado los marcadores tumorales con de fundamental importancia para realizar el diagnóstico, estadificación, y pronóstico de los pacientes con tumores de células germinales.

i. Estudios de Imagen:

En la actualidad, el estudio de ecografía diagnóstica sirve para confirmar la presencia de una masa testicular y para explorar el testículo contralateral. Su sensibilidad en la detección de un tumor testicular es prácticamente del 100 % y desempeña una función importante a la hora de determinar si la masa es intra o extratesticular ^[14]. La ecografía es una prueba económica, pero resulta innecesaria cuando la presencia de un tumor testicular es clínicamente evidente ^[15]. Ha de realizarse una ecografía testicular en los varones jóvenes sin una masa testicular palpable que presentan masas viscerales o retroperitoneales o una concentración sérica elevada de gonadotropina coriónica humana (hCG) o AFP ^[17]. La ecografía se recomienda para controlar el testículo contralateral en el

seguimiento de los pacientes con riesgo ^[16]. La resonancia magnética (**RM**) ofrece una mayor sensibilidad y especificidad que la ecografía para diagnosticar tumores ^[16,17] y puede diferenciar tumores seminímas de no seminímas.

La RM del escroto ofrece una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 95 %-100 %,pero su coste elevado no justifica su uso con fines diagnósticos ^[17].

j. Estadificación:

La estadificación del cáncer de testículo se basa en la clasificación de la **TNM** de acuerdo a American Joint Committee on Cancer (AJCC) con sus siglas en ingles, Staging System for Testis Cancer (7th ed., 2010) ^[19]. T que denota la extensión del tumor primario a estructuras vecinas como es la túnica albugínea, túnica vaginalis, cordón espermático y escroto. La N denota el tamaño de las adenopatías regionales metastásica menor a 2cm, de 2-5 cm y mayor a 5 cm. La M denota la presencia de metástasis pulmonares o adenopatías no regionales, y metástasis viscerales no pulmonares (que se tenga lesiones fuera de los pulmones), (TNM). Ver anexo 1.

La Tomografía Computarizada (**TC**) Toraco-Abdomino-Pélvica es imperativo en etapas avanzadas ya que de acuerdo a la extensión de la enfermedad se clasificaran en riesgos de recurrencia para la enfermedad concomitante con los marcadores tumorales séricos. El riesgo bajo de recurrencia se clasifica cuando solo se presenta metástasis pulmonares. Riesgo intermedio se clasifica cuando los pacientes se presentan con metástasis en testículos o retroperitoneal y metástasis no pulmonares (fuera de los pulmones). Riesgo pobre para la recurrencia se clasifica cuando los pacientes se presentan con metástasis no pulmonares (hígado, hueso, mediastino).

La importancia de estratificar a los pacientes es el saber que pacientes de bajo riesgo tiene una sobrevida libre de enfermedad de 89% a 5 años y una sobrevida global a 5 años de 92%. Pacientes con riesgo intermedio tiene una sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 75% y una sobrevida global a 5 años de 80%. Por ultimo los pacientes con un

riesgo pobre tiene una sobrevida libre de recurrencia a 5 años de 41% y una sobrevida global de 48% [20].

k. Estudios realizados.

Los factores pronósticos se han analizado solo en estudios retrospectivos en estadio I, IIA,B y estadios IIIA, B y C de cáncer testicular no seminoma. Todos los estudios incluyen a los pacientes en estadio IIC con pacientes en estadios avanzados, sin embargo aun no se han analizado otros factores pronósticos que sean favorables en este estadio en específico. Efectivamente EC IIC es una enfermedad que se presenta con enfermedad metastásica a pesar de clasificarse como estadio II. Es así como a nivel internacional se clasifica el estadio IIC, con una adenopatía retroperitoneal mayor de 5cm (de acuerdo a la clasificación American Joint Committee on Cancer (AJCC) con sus siglas en ingles, Staging System for Testis Cancer (7th ed., 2010) [19]

Factores pronósticos son aquellos que predicen el curso clínico de la enfermedad o padecimiento una vez que el paciente tiene la enfermedad, la evolución de la enfermedad no se manipula.

Diversos autores han analizado factores pronósticos y predictivos en pacientes en diferentes estadios, como son los niveles séricos de marcadores que incluyen la AFP, hGC y DHL, la edad, histopatología, localización de las metástasis, y el tamaño de los ganglios retroperitoneales.

En 1991, Nina Aass et al. Realizó un análisis multivariado en una serie de 200 casos. Determino que las metástasis hepáticas, metástasis cerebrales son factores pronósticos independientes. Así mismo identifico que el volumen de las adenopatías retroperitoneales mayor de 10 cm tiene una sobrevida menor a 2 años [21].

Klepp; et al., Analizo la asociación entre las características clínicas e histopatológicas en 279 pacientes en estadio I de cáncer testicular no seminomatoso y el riesgo de recurrencia. Encontró que el 26.9% quienes tenían metástasis retroperitoneal y 14.7% que tenían metástasis retroperitoneales mayor de 5 cm tenían un 37% de riesgo de morir por cáncer testicular a 5 años [22].

En 1985, el consulado médico de investigación con su siglas en ingles (MRC), publico una análisis multivariado de factores pronósticos en 458 pacientes con enfermedad metastásica estadio IIIA, IIIB y IIIC de histología no seminomatosa de tumores germinales tratados con quimioterapia. Este análisis demostró que el tamaño tumoral mediastinal mayor de 5 cm, edad mayor de 45 años, componente de carcinoma embrionario y los niveles elevados de AFP >1,000 U/L, y la BHCG > 1,000 U/L son los factores mas determinantes para un pronóstico desfavorable con una supervivencia a 5 años de 42% ^[23].

En el 2011, Sophie et al. Evaluó a 27,948 pacientes con diferentes factores pronósticos independientes para la mortalidad por cáncer testicular. Los factores incluidos fueron la edad, el estado socioeconómico, y el estado civil. Reporto que pacientes mayores de 40 años se asocia con incremento en la mortalidad (seminoma HR 2.00, p <.001; no seminoma HR, 2.09; p <.001, respectivamente). Pacientes no casados tienen un riesgo de mortalidad de 2-3 veces mayor que pacientes casados (HR 2.97; p < .001, 1.54; p <.001, respectivamente). Pacientes con cáncer testicular no seminoma con un estado socioeconómico bajo incrementa el riesgo de mortalidad (HR, 2.11; p < .001) ^[24]

Multiples estudios han demostrado que tamaño tumoral, niveles elevados de marcadores séricos, y sitios específicos de metástasis son factores independientes de mal pronostico en pacientes con cáncer testicular no seminoma, sin embargo son estudios realizados en etapas I, IIA, IIB, estadios IIIA, B, Y C después de una primera línea de quimioterapia. Pacientes en estadio IIC se incluyen como un estadio avanzado en la clasificación de riesgo como etapas avanzadas sin embargo empíricamente se ha observado que tienen un mejor pronostico después de recibir una primera línea de quimioterapia, por lo que se requiere de analizar diversos factores que influyen a una mejor supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global después de recibir una primera línea de quimioterapia.

Los tumores testiculares presentan tasas excelentes de curación. Los principales factores que contribuyen a ello son: estatificación cuidadosa en el momento del

diagnóstico, tratamiento precoz adecuado a base de combinaciones de quimioterapia, con o sin radioterapia y cirugía, así como seguimiento muy estricto y tratamientos de rescate. En el pasado decenio se ha observado una disminución de la demora entre el diagnóstico y tratamiento. En el tratamiento del cáncer de testículo, la elección del centro en que va a administrarse dicho tratamiento es de capital importancia. Aunque los estadios iniciales pueden tratarse con éxito en un centro que no sea de referencia, la tasa de recidivas es superior a 12% en estadio I ^[16].

I. Justificación.

Con el desarrollo del trabajo de investigación se pretende exponer ante el grupo los resultados obtenidos, aportar información relevante sobre la enfermedad y aclarar falsas teorías y conceptos respecto a los pacientes con cáncer testicular en estadio IIC, ya que no todos viven el mismo tiempo. Se desconoce como detectar que pacientes tienen un mejor pronóstico que otros, o quien va a recurrir más tempranamente. Es por esto en particular considero que es un tema muy interesante.

Existe un acuerdo internacional que los pacientes se clasifican en tres grupos de riesgo, bajo, intermedio y pobre para la recurrencia de la enfermedad. De acuerdo a la clasificación de la Universidad de Medicina de Indiana, esta clasificación es pronóstica en estadios avanzados de tumores de células germinales tomando en cuenta los niveles de DHL, AFP, BHGC y metástasis a distancia.

La contribución de este estudio es el analizar otros factores pronósticos que contribuyan a identificar pacientes con diferentes riesgos de recurrencia, en específico pacientes en estadio IIC con tumores de células germinales no seminomatosos que recibieron 4 ciclos de quimioterapia con el esquema BEP en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de Enero del 2006 a Febrero del 2011.

Se ha observado que ciertos pacientes con cáncer testicular no seminoma en estadio IIC tienen una supervivencia libre de recurrencia muy prolongada comparado con otros pacientes con el mismo estadio IIC.

En este contexto, este estudio contribuirá a identificar factores pronósticos que influyen en la supervivencia libre de recurrencia específicamente en pacientes estadio IIC.

m. planteamiento del problema

El cáncer testicular no seminoma un subtipo de cáncer testicular que tiene un peor pronóstico comparado con el subtipo seminoma. Se han realizado diferentes estudios para determinar factores pronósticos y predictivos en etapas tempranas y en etapas avanzadas, no obstante, se ha observado que pacientes en estadio IIC con determinadas características clinicopatológicas tienen un pronóstico más favorable con una supervivencia libre de recurrencia más prolongada que otros pacientes con el mismo estadio IIC.

Este estudio pretende analizar estos factores pronósticos para separar los pacientes con estadio IIC que presentan una supervivencia libre de recurrencia más prolongada que otros.

En este contexto, nos interesa conocer, analizar y determinar factores predictivos asociados a una supervivencia libre de recurrencia en pacientes con cáncer testicular no seminoma en estadio IIC después de haber recibido 4 ciclos de BEP de primera línea en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI por lo cual planteamos la siguiente pregunta.

n. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores pronósticos asociados a una supervivencia libre de recurrencia en pacientes con cáncer de testículo estadio IIC que recibieron una primera línea de quimioterapia con esquema de **(BEP)** en el hospital de oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI ?

p. Hipótesis.

Edad, histología, grupo de riesgo, tamaño de adenopatías retroperitoneales, albumina y hemoglobina son los factores pronósticos mas frecuentes asociados a una mayor supervivencia libre de recurrencia en pacientes con cáncer de testículo estadio IIC, que recibieron una primera línea de quimioterapia con esquema de **(BEP)** en el hospital de oncología Centro Medico Nacional Siglo XXI.

p. Objetivos.

i. General

Determinar los factores pronósticos asociados con una supervivencia libre de recurrencia mas prolongada en pacientes con cáncer de testículo estadio IIC después de recibir primera línea con 4 ciclos de quimioterapia con esquema de BEP en pacientes del hospital de oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

ii. Específicos

- Identificar la frecuencia de los factores pronósticos con estadio IIC de tumores de células germinales no seminomatosos asociados a una supervivencia libre de recurrencia mas prolongada después de recibir 4 ciclos de BEP.
- Identificar la frecuencia por subgrupos de alto riesgo, riesgo favorable y de pobre riesgo en estadio IIC.
- Determinar Supervivencia global en meses en pacientes en estadio IIC.

MATERIAL Y METODO

a. Diseño

Cohorte histórica 123 pacientes consecutivos

b. Universo de Estudio

Se seleccionaran pacientes mayores de 18 años con diagnostico de carcinoma testicular no seminoma, tratados con quimioterapia de segunda línea en la Consulta Externa de Oncológica Medica en el Hospital de Oncología del Centro Medico Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el Periodo comprendido de Enero del 2005 a Diciembre del 2011.

c. Tipo de muestreo

Casos consecutivos.

d. Criterios de Selección.

a. Inclusión

- I. Edad mayor de 18 años
- II. Diagnostico de carcinoma testicular no seminoma corroborado histológicamente y registrado en el expediente.
- III. Tratamiento que recibieron primera línea con quimioterapia sistémica con esquema de BEP 4 ciclos.
- IV. Etapa clínica IIC.

b. Exclusión

- I. Tratamiento previo recibido fuera de la unidad.

c. Eliminación.

Expedientes incompletos.

e. Definición de Variables:

A. Variable Dependiente: Supervivencia Libre de Recurrencia.

- I. Tipo de Variable: cuantitativa discreta
- II. Definición Conceptual: Tiempo que transcurre después del último ciclo de quimioterapia en meses hasta que se detecta recaída de la enfermedad.
- III. Definición Operacional. Tiempo en meses en que el paciente vuelve a tener la enfermedad después de un período libre de ella, y haber recibido el último ciclo de quimioterapia
- IV. Escala de Medición: meses
- V. Fuente: Instrumento de recolección de datos

B. Definición de Variables Independientes:

a. Edad.

- I. Tipo de Variable: Cuantitativa discreta
- II. Definición Conceptual: Tiempo de vida de una persona medida en años.
- III. Definición Operacional: Número de años de vida de una persona que el paciente refiere tener al momento de la consulta.
- IV. Escala de Medición: Número de años
- V. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

c. Histología.

- I. Tipo de Variable: Cuantitativa nominal
- II. Definición Conceptual: Tipo morfológico del tumor de acuerdo a análisis patológico.
- III. Definición Operacional: Nombre del tipo histológico del tumor.
- IV. Escala de Medición:
 1. Carcinoembrionario
 2. coriocarcinoma
 3. seminoma
 4. teratoma maduro
 5. teratoma inmaduro
 6. células de saco vitelino
- V. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

f. DHL

- I. tipo variable: cuantitativa ordinal
- II. Definición conceptual. Proteína secretora como respuesta a carga tumoral
- III. Definición operacional: cantidad de DHL para análisis bioquímico en suero. UI/dl
- IV. Escala de medición:
 1. Normal < 340 UI/dl
 2. elevada >1.5x límite normal
 3. elevada 1.5-10x
 4. >10x límite normal
- V. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

g. Alfa-feto proteína

Tipo de Variable: Cuantitativa ordinal.

- I. Definición Conceptual: La AFP es una glicoproteína producida por el hígado y se encuentra en muy elevada concentración en el feto, decreciendo rápidamente a como se acerca el nacimiento.
- II. Definición Operacional: Marcador Tumoral de análisis bioquímico en suero, esta se va a encontrar elevada en más del 70% de pacientes con cáncer de testículo no seminomatoso
- III. Escala de Medición.
 1. Alfa feto proteína: <1000, 1000–10,000, >10,000 ng/dl
- IV. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

h. Hormona Gonadotropina Coriónica Humana

- I. Tipo de Variable: Cuantitativa ordinal
- II. Definición Conceptual: La gonadotropina coriónica humana es una glicoproteína compuesta por 244 aminoácidos con una masa molecular de 26,7 kDa.
- III. Definición Operacional: Marcador tumoral medido por análisis bioquímico en suero, para diagnosticar o monitoreo de tumores de células germinales.
- IV. Escala de Medición. HGCH: <5000, 5000–50,000, >50,000 mUI/ml
- V. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

i. Tamaño de Adenopatías Retroperitoneales (intercavaoorticas)

- I. Tipo de Variable: Cuantitativa ordinal
- II. Definición Conceptual: Tamaño de la adenopatía retroperitoneal.

- III. Definición Operacional: Tamaño del adenopatía retroperitoneal en centímetros medida vía una tomografía.
- IV. Escala de Medición: ordinal
 - 1. <5 cm
 - 2. 7.5cm- 12.5 cm
 - 3. >12.5 cm
- V. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

j. Albumina

- I. Tipo de Variable: Cuantitativa ordinal.
- II. Definición Conceptual: Proteína disminuida como respuesta a desgaste
- III. Definición Operacional: Nivel sérico del albumina por análisis bioquímico en suero en g/dl
- IV. Escala de Medición:
 - 1. Normal >3.4g/dl
 - 2. Disminuida <3.4 g/dl
- V. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

k. Hemoglobina

- I. Tipo de Variable: Cuantitativa ordinal.
- II. Definición Conceptual: Proteína disminuida como respuesta a desgaste
- III. Definición Operacional: Nivel sérico de hemoglobina por análisis bioquímico en sangre en g/dl
- IV. Escala de Medición:
 - 1. Normal >10 g/dl
 - 2. Disminuida <10 g/dl
- V. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

l. Supervivencia global.

- I. Tipo de Variable: cuantitativa discreta
- II. Definición Conceptual: Tiempo que transcurre apartir del diagnostico histopatologico hasta la muerte de cualquier causa.
- III. Definición Operacional. Tiempo medido en meses apartir que se realiza el diagnostico hasta la muerte.
- IV. Escala de Medición: meses
- V. Fuente: Instrumento de recolección de datos

f. Análisis Estadístico:

Se describirá usando frecuencias simples y porcentajes, se reportara datos cuantitativos en medianas, rangos, medias y desviación estándar. La comparación de subgrupos entre variables de realizara mediante el empleo Chi cuadrada para variables cuantitativas y prueba exacta de Fisher para variables cualitativas. Se analizara la correlación entre variable dependiente e independiente con el coeficiente de correlación de Pearson. Se analizara el análisis multivariado con el modelo de regresión logística y curvas de Kaplan-Meier para reporta las supervivencias. Se realizará con el programa de SPSS, versión 18 para Windows.

ASPECTOS ÉTICOS

- **Investigación sin riesgo** de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación.
- No se considerarán a pacientes sino se trabajará la recolección de datos de los expedientes clínicos y se apegará a la NOM- 168-SSA1-1998, DEL EXPEDIENTE CLINICO.
 - Se garantizara la confidencialidad de los datos recolectados de los expedientes clínicos de los pacientes.
 - La propuesta de estudio mantiene el apego a los criterios éticos definidos por la Declaración de Helsinki.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Humanos

Personal de archivo, radiología, patología y el equipo médico de la consulta de oncología médica.

Asesor Clínico Dr. Miguel Quintana Quintana Médico Adscrito al servicio de medicina Interna y Jefe de Servicio.

Dr. Roberto Iván Romero Díaz Residente de Oncología Médica

Financieros

La información se obtendrá de los reportes de patología (inmunohistoquímica), de los expedientes físicos, radiológicos y electrónicos. No se requerirán estudios adicionales fuera de la institución.

No se elabora presupuesto ya que no se generan gastos adicionales al tratamiento habitual de estos pacientes.

Físicos

El estudio se llevará a cabo en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. No se requerirá uso de alguna área adicional fuera de la institución

RESULTADOS

La hipótesis se acepta ya que efectivamente los factores pronósticos como fue, primeramente fue el impacto adverso del tamaño tumoral de las adenopatías retroperitoneales y segundo, los niveles bajos de hemoglobina. Este estudio de forma exhaustiva documenta por primera vez, a nuestro conocimiento, el impacto en supervivencia libre de enfermedad de los pacientes diagnosticados con cáncer de testículo no seminoma estadio IIC en el hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se observó otros factores importantes que afectan sobre la supervivencia y la mortalidad específica de estos pacientes, teniendo en cuenta características de la enfermedad, los factores de tratamiento y las variables sociodemográficas. Dada la creciente conciencia sobre el impacto de las disparidades de salud en la supervivencia del cáncer de testículo, el hallazgo de más importancia que tiene influencia negativa fue los niveles de hemoglobina y tamaño de las adenopatías retroperitoneales al diagnóstico, influencia pronóstica independiente del riesgo de recurrencia que toma en cuenta los niveles de los marcadores como son la DHL, alfa-feto proteína, BHCG y metástasis no pulmonares.

DISCUSION

El cáncer testicular germinal testicular es una enfermedad heterogénea, y en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, las histologías más comunes que se presentaron en primer lugar fueron el de senos endodérmicos en un 46%, en 2do lugar fue la histología carcinoma embrionario en un 22% y en tercer lugar el cáncer no seminoma mixto que incluye más de una histología en el reporte de patología, y se presentó en un 8.9%.

En la tabla 1 y la gráfica de pastel 1. Se reportan las histologías más frecuentes en el hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de 2005-2010. En la gráfica de pastel 1. Se observan en diferentes colores la presentación de las diferentes histologías y las más frecuentes.

En la tabla 2. Se reporta la frecuencia y el porcentaje de los pacientes de acuerdo al riesgo pronostico al diagnostico. Se analizaron 118 pacientes en total, 61 pacientes se clasificaron como pronostico bueno o favorable, siendo en un 49.6%, 38 pacientes con riesgo intermedio que corresponde a un 30.9%, y 19 pacientes con riesgo pobre o desfavorable, correspondiendo a un 15.4%.

En la tabla 3. Se analizó la presentación de pacientes de acuerdo a los niveles de fraccion beta de la hormona gonatropina humana (BHGC), la frecuencia de pacientes con niveles menores de 5000 UI/ml de BHGC fue en 98 pacientes, coresponde a un 79.7% del total de pacentes. 15 pacientes presentaron niveles entre 5000 a 50,000 UI/ml, correspondientes a un 12.2 % y solo 5 pacientes presentaron niveles de BHGC mayor de 50,000 UI/dl en un 4.1%.

En la tabla 4 y en la grafica de barras 1. Se analizaron 118 pacientes de diferentes edades, en el analisis de estudios descriptivos se reporta una media de edad de 30.53 años, teniendo una edad minima de 17 años y un maximo de 74 años de edad de presentacion. En la grafica de barras 1 se observa que el mayor porcentaje de presentacion de pacientes por edad es en el rango de 23-35 años.

En la tabla 5 y 6. Se describen los niveles de hemoglobina al diagnóstico, resultando mayor de 10gr en 62 pacientes en un 50.4%, y 53 pacientes presentaron niveles de hemoglobina menor de 10gr, correspondiendo a un 43.1%.

En la tabla 7, 8 y 9. Se observa la asociación lineal bivariada bilateral entre la variable dependiente que es la sobrevida libre de recurrencia y las variables independientes como son el tamaño de adenopatías (p.001), la hemoglobina con una (p.001) y la albumina con una (p.002). Se observa que hay una relación estrecha entre estas variables de acuerdo a la medida de asociación calculado con el coeficiente de correlación de Pearson. La correlación es significativa con nivel de 0.05 (bilateral).

En la tabla 10, 11 y 12. Se observa que no hay asociación lineal bivariada entre la variable dependiente sobrevida libre de recurrencia y las variables independientes, edad (p.422), AFP (p.332) y BGCH (p.569). La correlación es significativa con nivel de 0.05 (bilateral).

En la grafica de barras 4. Se observa que en el 68% de los casos de los pacientes presentaron niveles de alfa-feoproteina menor a 1000 ng/dl, un 22.9% presentaron niveles entre 1000 y 10,000 ng/dl, y solo en un 9.1% presentaron niveles mayor a 10,000 ng/dl.

En la gráfica de barras 5. Se analizó el porcentaje de presentación de acuerdo al tamaño de las adenopatias y se reporta que el 12% presentaban adenopatias retroperitoneales menor a 5 cm, 44% adenopatias menor a 7.5 cm, 14% presentaron entre 7.5-10 cm, 14% entre 10-12.5 cm y 15 % presentaron adenopatias mayor a 12.5 cm. El mayor porcentaje de pacientes presentaron adenopatias menor de 7.5 cm.

En al curva de Kaplan-Meier 1. Se analiza la curva de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con niveles de hemoglobina mayor a 10 grs y menor a 10 gr al diagnostico. Se observa que la curva Kaplan-Meier de pacientes que presentaron una hemoglobina mayor a 10 gr el 50% estaban vivos a 10 años, esto independiente del riesgo pronostico al diagnostico, contrario con los pacientes que tenian un nivel de hemoglobina menor a 10 gr, solo el 50% de los pacientes estaban vivos a 5 años del diagnostico. Se observa claramente una disminucion de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con niveles de hemoglobina menor a 10 grs. La curva de Kaplan y Meier de los pacientes con niveles de hemoglobina menor a 10 gr la curva disminuye significativamente con una p.001 (Log-Rank).

En la curva de Kaplan-Meier 2. Se analiza las curvas de supervivencia libre de enfermedad de acuerdo a tamaño de presentacion de las adenopatias al diagnostico. Se observa una diferencia significativa en pacientes que presentaron adenopatias entre 7.5-12.5 cm. Se observa que la curva que representa a pacientes con adenopatias mayores de 7.5 cm y menor a 12.5 cm menos del 46% tenian una supervivencia libre de enfermedad a 5 años (p.002 Log-Rank). Comparado con las curvas que representan pacientes con

adenopatias menor a 7.5 cm mas del 62% presentaron un periodo libre de enfermedad a 10 años (p.001 Log-Rank).

En la grafica de cajas 1. Se demuestra que pacientes con adenopatias menores a 7.5 cm el 50 % de los pacientes estan vivos a 5 años (p.001 Log-Rank), y la curva continua sin disminuir manteniendose en el tiempo. El tiempo de supervivencia global cae a solo 28% a 5 años (p.002 Log-Rank). Esta conclusion se demuestra con la curva que representa a pacientes con adenopatias mayores a 7.5cm (p.001 Log-Rank) estan vivos 5 años aproximadamente el 45%. Asi mismo se demuesra que tener una adenenopatia entre 7.5-12.5 cm al diagnostico, no hay significacia estadista ya que viven los mismo que pacientes con adenopatias mayor a 12.5 cm.

En la grafica cajas 2. En la siguiente gráfica se demuestra que el nivel de hemogobia menor de 10 gr al diagnostico influye en la supervivencia global. Se demuestra que solo un 38% estan vivos a 5 años (p.0001 Log-Rank), comparado con los pacientes que presentaron una hemoglobina mayor a 10 gr, se observa que el 50% estan vivos a 5 años (p.002 Log-Rank).

CONCLUSIÓN.

Se analizaron 123 pacientes, entre los aspectos más importantes analizados fue el tamaño de las adenopatías retroperitoneales al diagnóstico, como factor independiente de supervivencia libre de recurrencia. Este factor solo se considera en la literatura mundial como base para estatificación pronostica. En este estudio de cohorte retrospectiva se reporta una significancia estadística en aquellos pacientes quienes presentaron una adenopatía retroperitoneal entre 7.5-12.5 cm. Pacientes con adenopatías menor a 7.5 cm el 50% están vivos a 5 años (p.001 Log-Rank), comparado con pacientes que presentaron adenopatías entre 7.5- 12.5 28% están vivos a 5 años (p.002 Log-Rank). Otro factor pronostico independiente del riesgo de recurrencia, fueron los niveles de hemoglobina al diagnostico. Pacientes con hemoglobina menor de 10 gr solo 38% están

vivos a 5 años (p.0001 Log-Rank), comparado con los pacientes que presentaron una hemoglobina mayor a 10 gr, el 50% están vivos a 5 años (p.002 Log-Rank).

Se analizo tambien la edad como factor pronostico, y se reporto que no fue un factor pronstico para la supervivencia. Los resultados obtenidos no cambian con lo reportado en la literatura mundial. En este estudio la presentacion fue entre los 25-36 años de edad, con una media de 30 años, sin tener una significacia estadistica para la supervivencia libre de recurrencia.

Otra variable analizada como factor pronostico fueron los niveles de albumina al diagnostico, se observo que no hubo diferencia estadistica para la supervivencia libre de recurrencia entre los pacientes que presentaron niveles menor a 3.5 gr o mayor a 3.5 grs.

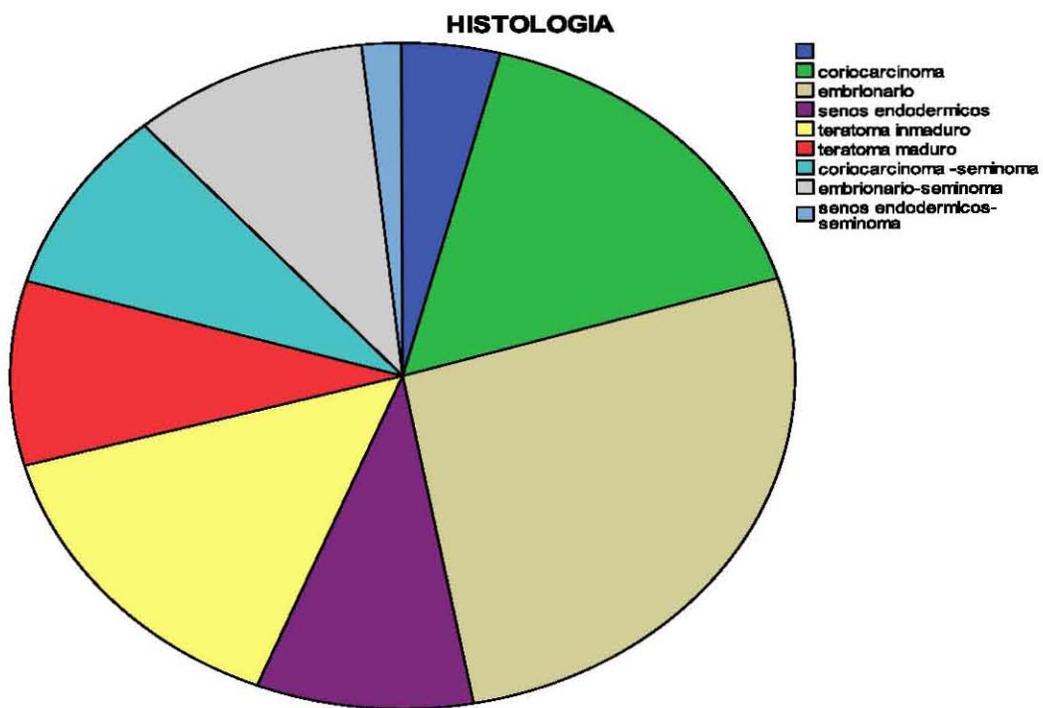
Sin embargo habrá que considerar los siguientes puntos. No fue posible evaluar adecuadamente la supervivencia por tratarse de una cohorte histórica con falta de datos en el expediente físico. Intervalos de confianza amplios. La no conversión de los marcadores a tumorales a valores internacionales que pudo interferir en la adecuada etapificación del paciente. El no poder todos los parámetros de laboratorio en forma inicial en el paciente.

Tabla 1. Porcentajes y frecuencias de pacientes de acuerdo a la histología

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos		5	4.1	4.1	4.1
	coriocarcinoma	20	16.3	16.3	20.3
	embrionario	33	26.8	26.8	47.2
	senos endodermicos	11	8.9	8.9	56.1
	teratoma inmaduro	18	14.6	14.6	70.7
	teratoma maduro	11	8.9	8.9	79.7
	coriocarcinoma - seminoma	11	8.9	8.9	88.6
	embrionario- seminoma	12	9.8	9.8	98.4
	senos endodermicos- seminoma	2	1.6	1.6	100.0
	Total	123	100.0	100.0	

Tabla 2. Porcentaje y Frecuencias de acuerdo al Riesgo.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	buen	61	49.6	51.7	51.7
	intermedio	38	30.9	32.2	83.9
	pobre	19	15.4	16.1	100.0
	Total	118	95.9	100.0	
Perdidos	Sistema	5	4.1		
Total		123	100.0		



Grafica de pastel 1. Representacion de los frecuencia de histologias

Tabla 3. Porcentajes y frecuencia de pacientes de acuerdo a los niveles de BGCH.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	menor 5000	98	79.7	83.1	83.1
	5000 - 50,000	15	12.2	12.7	95.8
	mayor 50,000	5	4.1	4.2	100.0
	Total	118	95.9	100.0	
Perdidos	Sistema	5	4.1		
Total		123	100.0		

Tabla 4 Media de edad de presentación, edad máximo y edad mínima en (años)

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD	118	17	74	30.53	9.447
N válido (según lista)	118				

Tabla 5. Porcentaje y frecuencias de presentacion de acuerdo a niveles de Hemoglobina (gr)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	MAYOR 10 GR	62	50.4	53.4	53.4
	MENOR DE 10 GR	53	43.1	45.7	99.1
	8	1	.8	.9	100.0
	Total	116	94.3	100.0	
Perdidos	Sistema	7	5.7		
Total		123	100.0		

Tabla 6. Frecuencia y porcentaje de pacientes de acuerdo a niveles albumina (gr)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	menor 3.5 gr	64	52.0	54.2	54.2
	mayor 3.5gr	53	43.1	44.9	99.2
	2	1	.8	.8	100.0
	Total	118	95.9	100.0	

Tabla 7, 8 y

9. Asociación entre variable dependiente SLR y variables independientes de acuerdo al coeficiente de correlación de Pearson.

Correlaciones			
		SLR	ADENOPATIAS
SLR	Correlación de Pearson	1	-.533**
	Sig. (bilateral)		.001
	N	116	116

La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Correlaciones			
		SLR	HEMOGLOBINA
SLR	Correlación de Pearson	1	-.375**
	Sig. (bilateral)		.001
	N	116	116

La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Correlaciones			
		SLR	ALBUMINA
SLR	Correlación de Pearson	1	.357**
	Sig. (bilateral)		.002
	N	116	116

La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 10, 11 y 12. Se observa que no hay una asociación entre la SRL y la edad, AFP y BHGC de acuerdo al coeficiente de correlación de Pearson.

Correlaciones			
		EDAD	SLR
EDA D	Correlación de Pearson	1	-.075
	Sig. (bilateral)		.422
	N	118	116

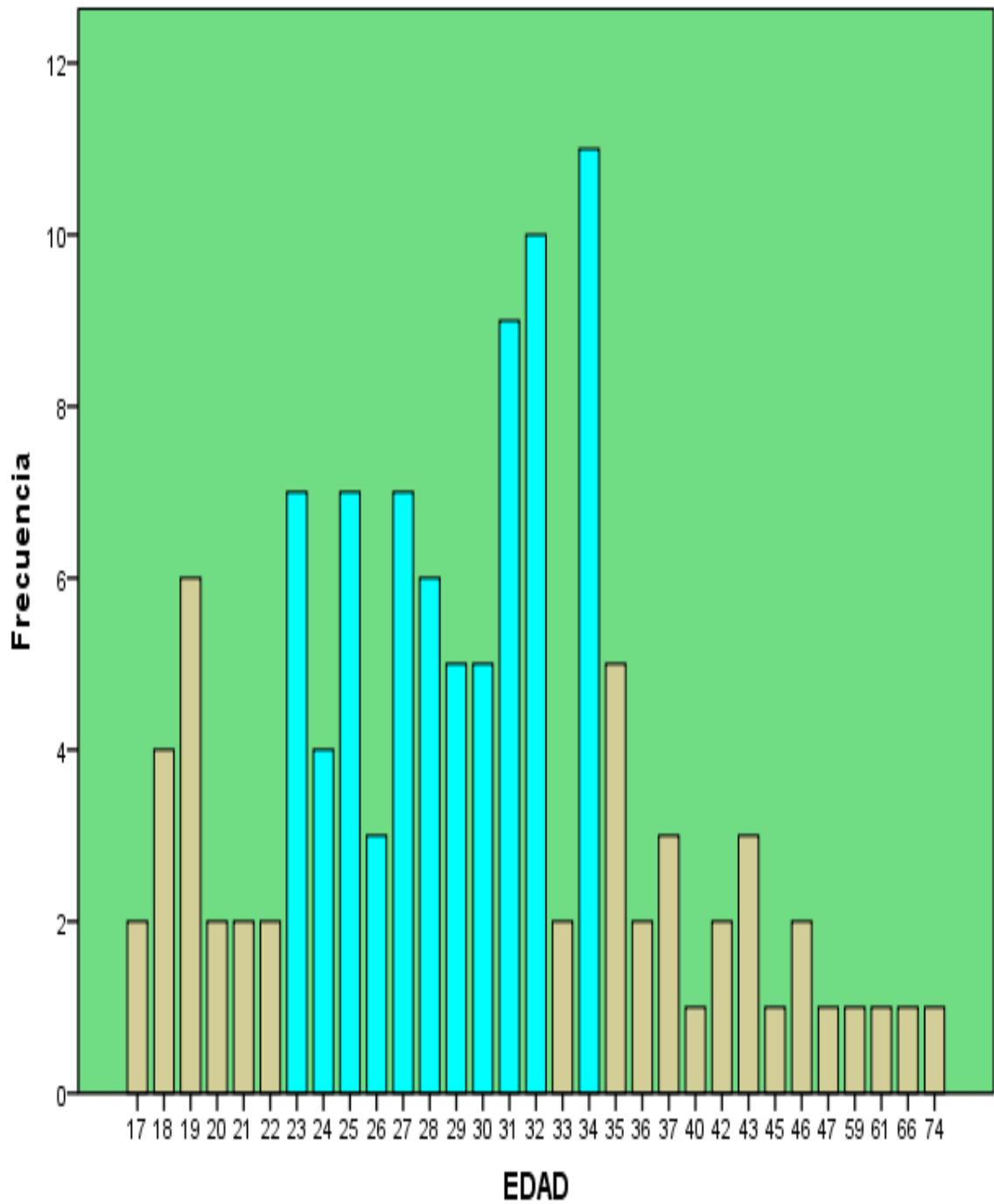
La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Correlaciones			
		SLR	AFP
SLR	Correlación de Pearson	1	-.091
	Sig. (bilateral)		.332
	N	116	116

La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

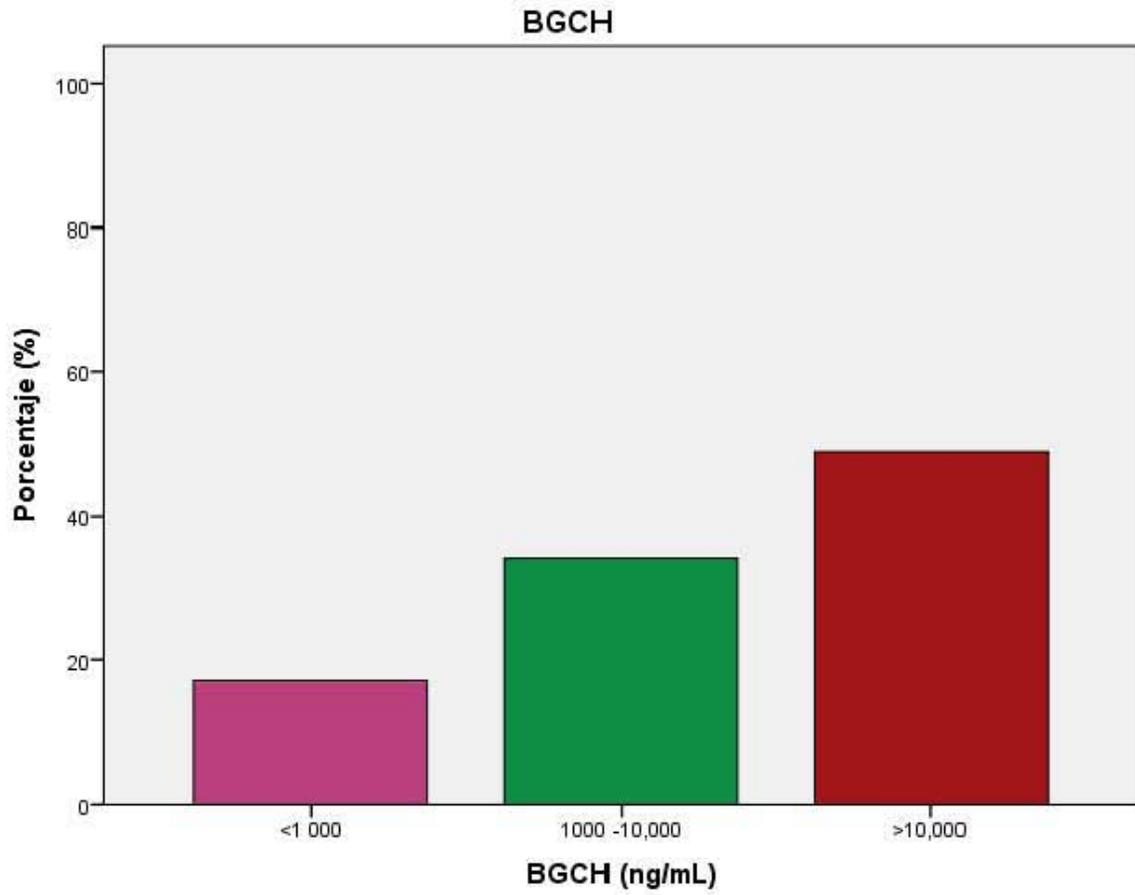
Correlaciones			
		SLR	BGCH
SLR	Correlación de Pearson	1	-.059
	Sig. (bilateral)		.529
	N	116	116

La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

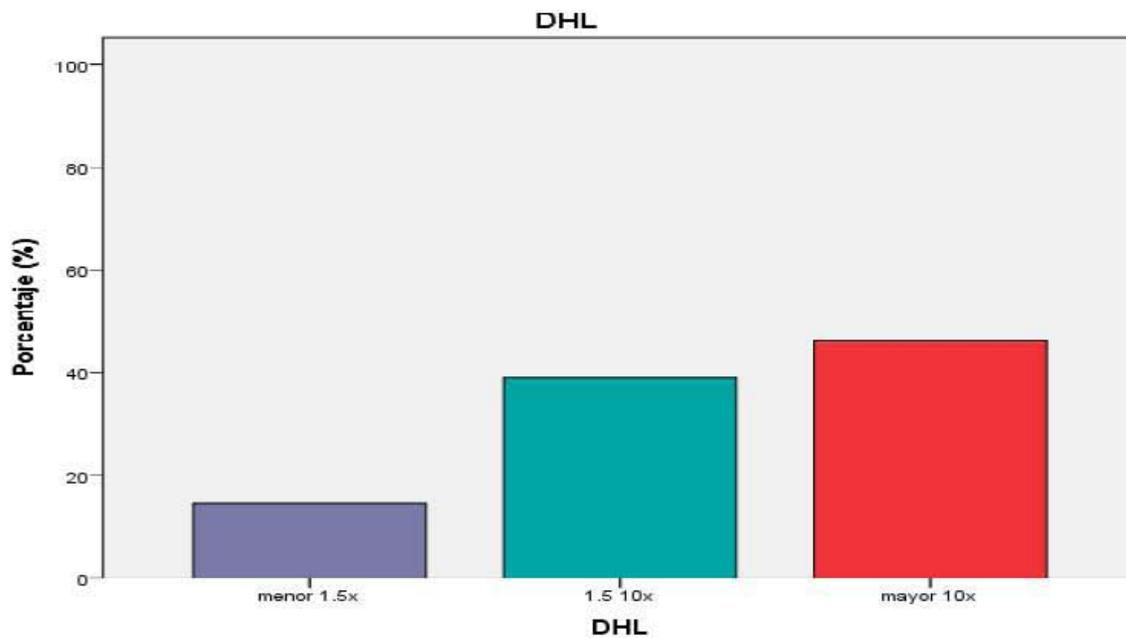
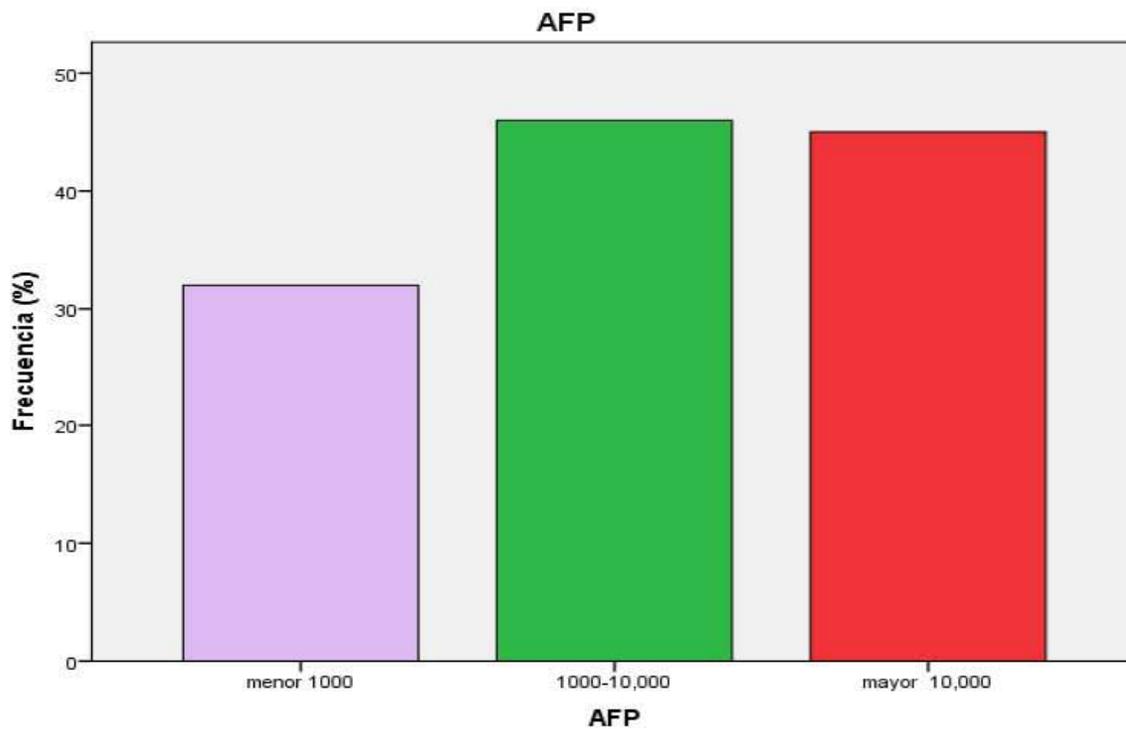


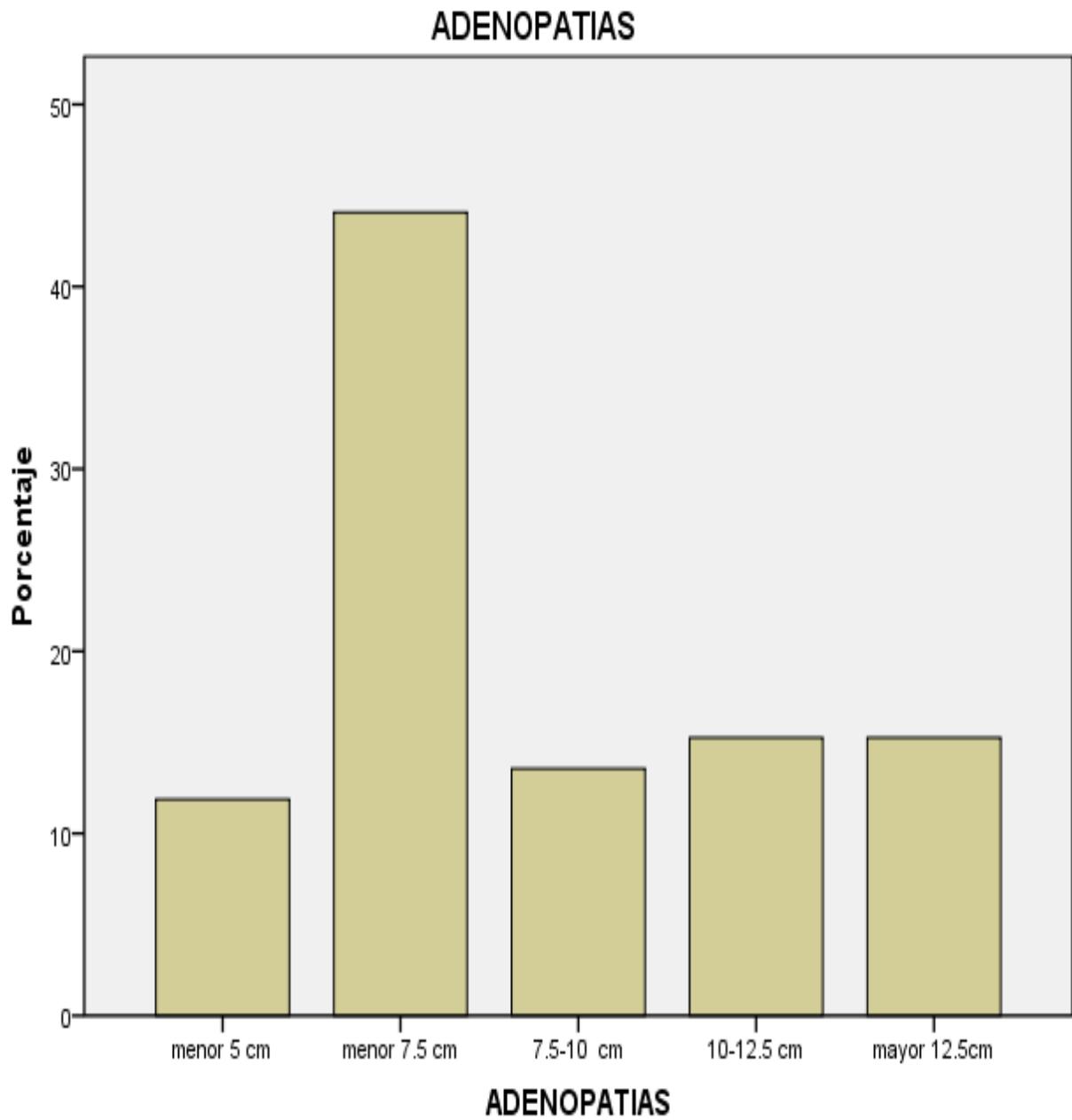
Grafica de barras 1: porcentaje de presentacion de pacientes de acuerdo a edad.

Grafica de barras 3. Porcentaje de pacientes con diferentes niveles de fraccion (BGCH) hormona corionica gonadotropian fraccion beta.

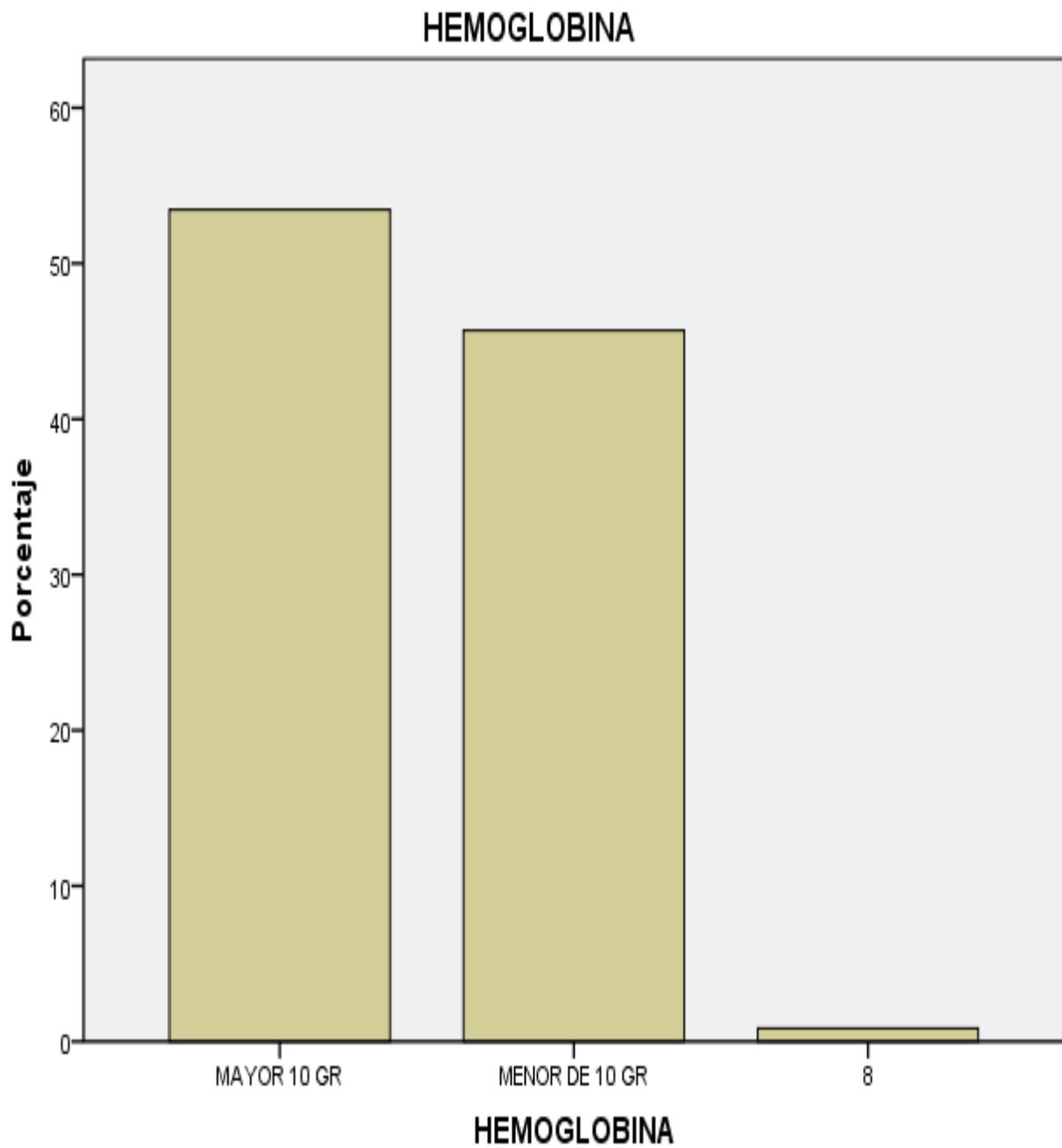


Grafica de barras 4. Porcentaje de pacientes con diferentes niveles de fracción (AFP) alfa-fetoproteína.

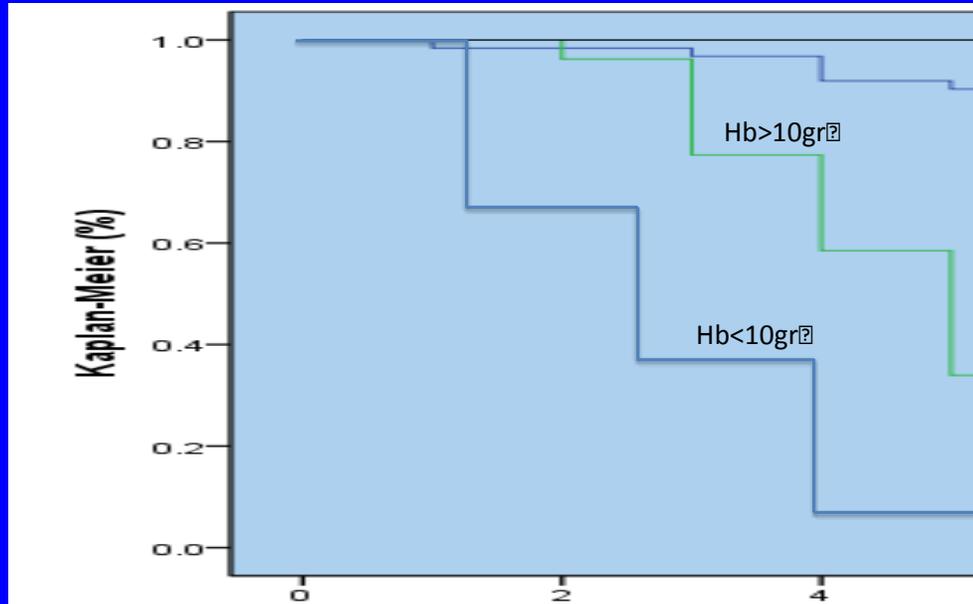




Grafica de barras 5. Porcentaje de presentacion pacientes de acuerdo a tamaño de adenopatias en (cm).

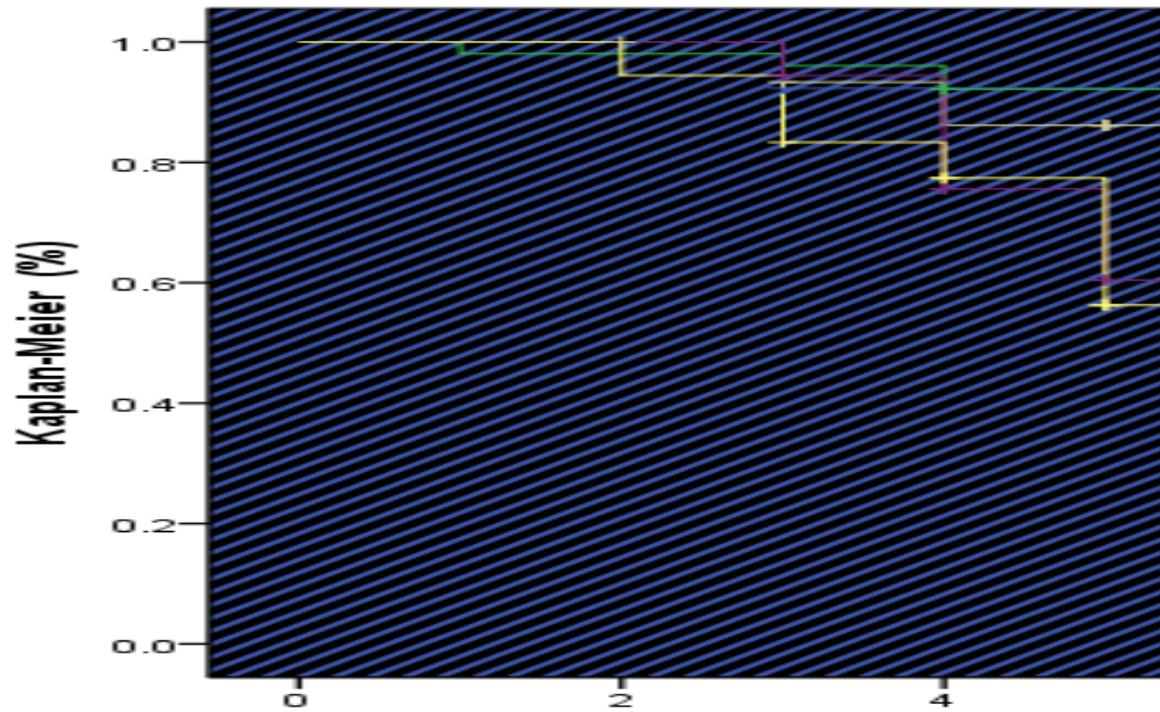


Grafica de barras 6. Porcentaje de presentación de pacientes de acuerdo a nivel de hemoglobina (gr)

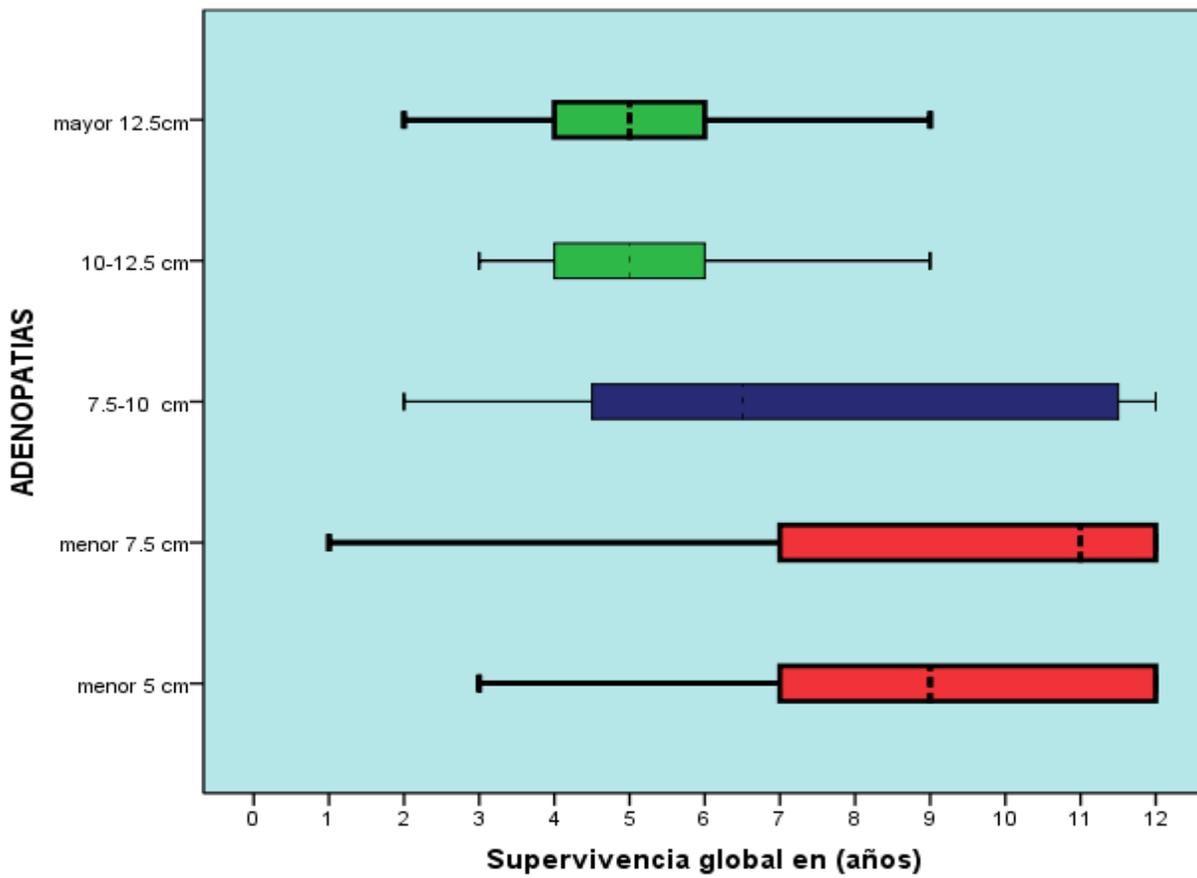


Tiempo (3.6 años)
 Supervivencia Libre de Recurrencia asociada a la hemoglobina
 siendo significativa para ≥ 10 gr con $P.002$

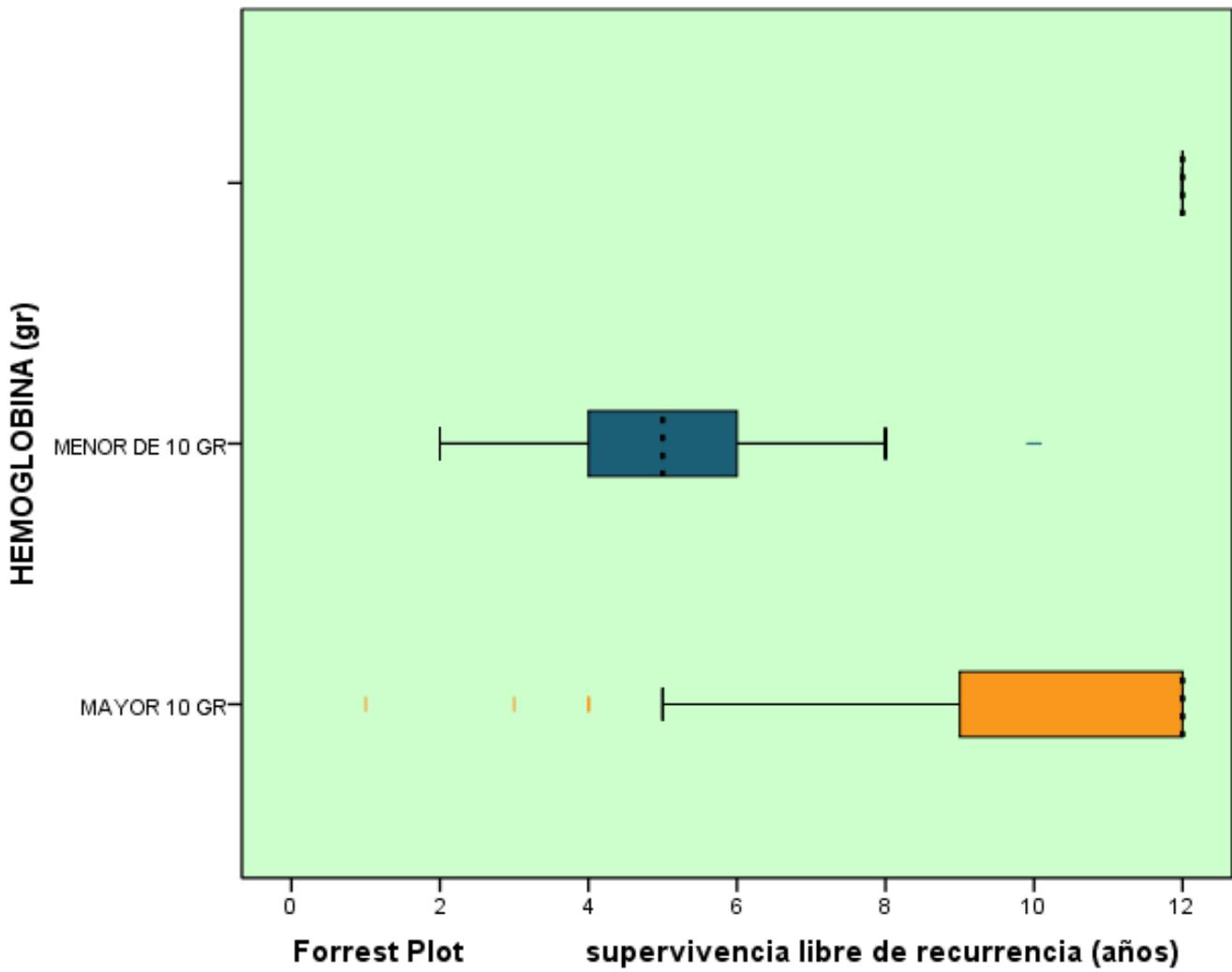
Curva de Kaplan-Meier 1. Supervivencia Libre de Recurrencia en años, de acuerdo a niveles de hemoglobina al diagnóstico como factor pronóstico independiente (p.002 Log-Rank).



Curva de Kaplan-Meier 2. Supervivencia Libre de Recurrencia en años, de acuerdo a tamaño de adenopatías al diagnóstico (log -Rank p.001).

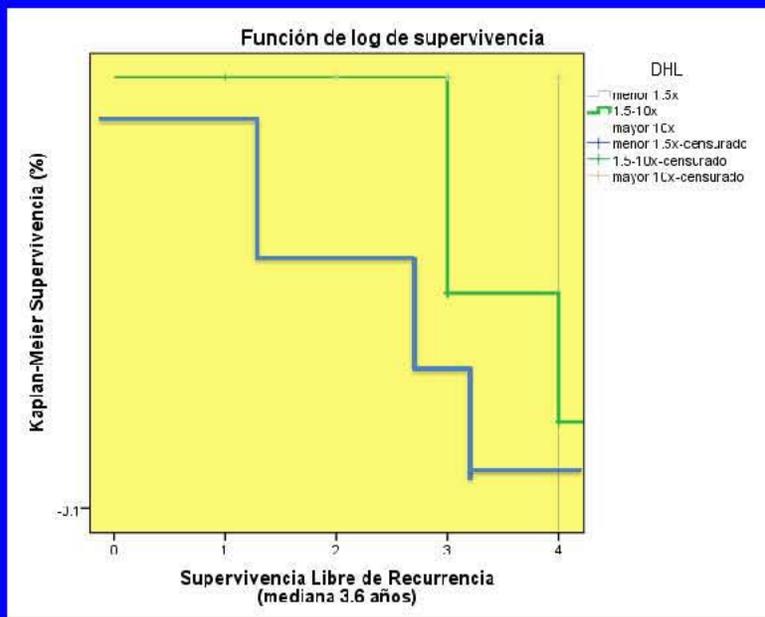


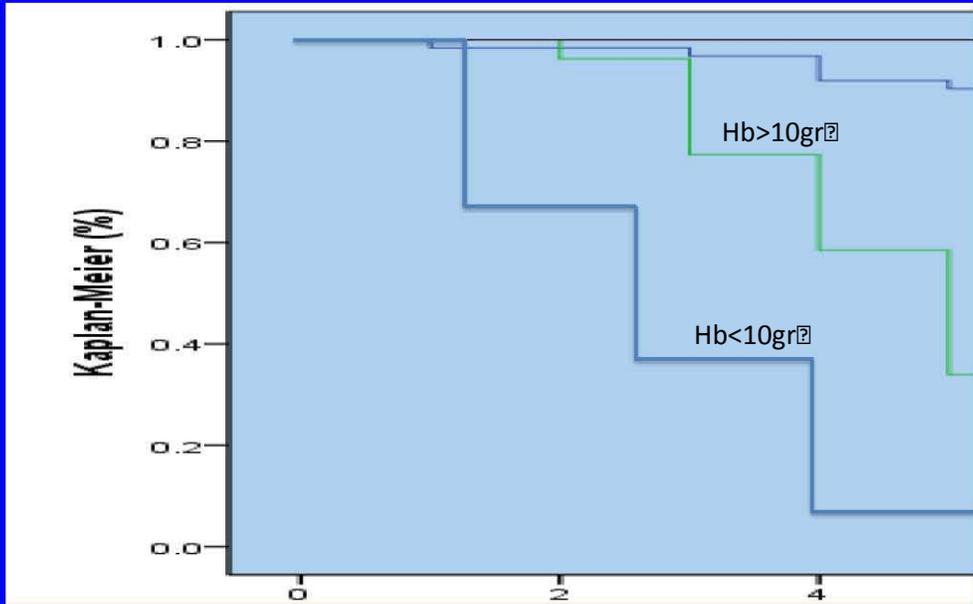
Grafica de cajas 1. La siguiente grafica de Forrest demuestra que el tamaño influye en tiempo de supervivencia global como factor independiente del riesgo pronosticos inicial (log -Rank p.001).



Grafica de cajas 2. La siguiente grafica de Forrest demuestra que el nivel de hemoglobina menor a 10 gr disminuye el tiempo de supervivencia libre recurrencia en (años) Log-Rank p.002.

DHL





Tiempo (3.6 años)

Sobrevivida libre de recurrencia asociada a la hemoglobina
 siendo significativa para ≥ 10 gr con $P.002$

Tabla 8. Riesgos (Hazard ratio) calculados mediante el modelo de riesgos de proporcionales de Cox para la edad, hemoglobina, albumina, tamaño de adenopatías, AFP, BGHC

Variable	VARIABLES	IC 95% IC	HR	Sig. P
Edad	<40 o >40 a	NS	.9	.39
Hemoglobina	<10gr >10gr	2.144-12.356	5.1	.001
Albumina	<3.5gr >3.5gr	.478-1.472	.8	.54
Tamaño adenopatías	5-7.5cm 7.5-12.5 >12.5cm	NS 1.093-7.809	NS 4	NS .008
AFP	1000 1000-10.000 >10,000	NS NS .015-.274	NS NS .9	NS NS .001
BGHC	<5000 UI 5000-50000 UI >50,000 UI	NS NS .085-1.204	NS 1.1 3.1	NS NS .002
DHL	<N 1-10x >10x	NS SN 3.328-10.136	NS 1.2 5.01	.07 0.6 .017

AFP. Alfa-feto proteína; **BGHC.** Fracción beta hormona gonadotropina coriónica humana;
NS. No significancia estadística; **IC.** intervalo de confianza

ANEXOS.

Tabla 1. ESCALA DE EVALUACIÓN DE DESEMPEÑO FÍSICO [ECOG]

Eastern Cooperative Oncology Group

- 0 – Paciente totalmente asintomático y es capaz de realizar todas las actividades normales sin ninguna limitación.
- 1 – Paciente presenta síntomas, limitado para realizar una actividad física intensa, pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos ligeros.
- 2 – Paciente ambulatorio y capaz de cuidar a sí mismo, pero incapaz de realizar ningún trabajo. Ambulante y despierto más del 50% de las horas de vigilia.
- 3 – Paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por presencia de síntomas, capacidad limitada para los cuidados personales, encamado o confinado a una silla más del 50% de las horas de vigilia.
- 4 – Paciente permanece encamado el 100%, completamente incapacitado. No puede realizar los cuidados personales.
- 5 – Paciente moribundo o morirá en pocas horas.

Tabla 2. Clasificación de RECIST

- **Completa:** Si se ha producido la desaparición de todos los signos y síntomas de la enfermedad.
- **Parcial:** Si existe una disminución mayor del 50% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones mensurables.
- **Objetiva:** Es la respuesta completa o parcial.
- **Progresión:** Si aparece cualquier lesión nueva o existe un aumento mayor del 25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones mensurables.
- **Estable:** Si existe crecimiento o reducción del tumor que no cumple ninguno de los criterios anteriores.

Tabla 3: Sistema de estadificación basado en el pronóstico del cáncer de células germinativas metastásico (International Germ Cell Cancer Collaborative Group).

<p>Grupo de buen pronóstico <i>No seminomatoso (56 % de los casos)</i> SSP a los 5 años del 89 % Supervivencia a los 5 años del 92 %</p>	<p><i>Todos los criterios siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Primario de testículo/retroperitoneal • Ausencia de metástasis viscerales extrapulmonares • AFP < 1.000 ng/ml • hCG < 5.000 UI/l (1.000 ng/ml) • LDH < 1,5 veces el LSN
<p><i>Seminoma (90 % de los casos)</i> SSP a los 5 años del 82 % Supervivencia a los 5 años del 86 %</p>	<p><i>Todos los criterios siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cualquier localización primaria • Ausencia de metástasis viscerales extrapulmonares • AFP normal • Cualquier hCG • Cualquier LDH
<p>Grupo de pronóstico intermedio <i>No seminomatoso (28 % de los casos)</i> SSP a los 5 años del 75 % Supervivencia a los 5 años del 80 %</p>	<p><i>Todos los criterios siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Primario de testículo/retroperitoneal • Ausencia de metástasis viscerales extrapulmonares • AFP > 1.000 y < 10.000 ng/ml o • hCG > 5.000 y < 50.000 UI/l o • LDH > 1,5 y < 10 veces el LSN
<p><i>Seminoma (10 % de los casos)</i> SSP a los 5 años del 67 % Supervivencia a los 5 años del 72 %</p>	<p><i>Cualquiera de los criterios siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cualquier localización primaria • Metástasis viscerales extrapulmonares • AFP normal • Cualquier hCG • Cualquier LDH
<p>Grupo de mal pronóstico <i>No seminomatoso (16 % de los casos)</i> SSP a los 5 años del 41 % Supervivencia a los 5 años del 48 %</p>	<p><i>Cualquiera de los criterios siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Primario mediastínico • Metástasis viscerales extrapulmonares • AFP > 10.000 ng/ml o • hCG > 50.000 UI/l (10.000 ng/ml) o • LDH > 10 veces el LSN
<p><i>Seminoma</i> Ningún paciente clasificado como de mal pronóstico</p>	

SSP = supervivencia sin progresión; AFP = alfafetoproteína; hCG = gonadotropina coriónica humana; LDH = lactato deshidrogenasa.

Tabla 4: Factores pronósticos de metástasis ocultas en el cáncer de testículo

	Para el seminoma	Para los tumores no seminomatosos
Anatomopatológicos (en relación con el estadio I) Tipo histopatológico	<ul style="list-style-type: none"> Tamaño del tumor (> 4 cm) Invasión de la red de Haller 	<ul style="list-style-type: none"> Invasión vascular/linfática intra o peritumoral Tasa de proliferación > 70 % Porcentaje de carcinoma embrionario > 50 %
Clínicos (en relación con la enfermedad metastásica)		
<ul style="list-style-type: none"> Localización primaria Elevación de la concentración de marcadores tumorales Presencia de metástasis viscerales extrapulmonares 		

Tabla 5. Esquemas de quimioterapia.

Medicamento	Posología	Duración de los ciclos
Cisplatino	20 mg/m ²	Días 1-5*
Etopósido	100 mg/m ²	Días 1-5
Bleomicina	30 mg (bolo)	Días 1, 8, 15

*Más hidratación.

PEB = cisplatino, etopósido, bleomicina

Quimioterápicos	Posología	Duración de los ciclos
PEI/VIP		
Cisplatino*	20 mg/m ²	Días 1-5
Etopósido	75-100 mg/m ²	Días 1-5
Ifosfamida†	1.2 g/m ²	Días 1-5
TIP		
Paclitaxel	250 mg/m ²	infusión continua durante 24 horas el día 1
Ifosfamida†	1.5 g/m ²	Días 2-5
Cisplatino*	25 g/m ²	Días 2-5
VeIP		
Vinblastina	0.11 mg/kg	Días 1 + 2
Ifosfamida†	1.2 g/m ²	Días 1-5
Cisplatino*	20 mg/m ²	Días 1-5

PEI/VIP = cisplatino, etopósido, ifosfamida; TIP = paclitaxel, ifosfamida, cisplatino; VeIP = vinblastina, ifosfamida, cisplatino.

*Más hidratación.

†Más protección con mesna.

CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	FECHA COMPROMISO
Integración y corrección del protocolo de investigación	Julio/2012
Solicitud de evaluación del protocolo por el CLIS	Julio/ 2012
Revisión y enmiendas de acuerdo a correcciones del protocolo	Agosto/2012
Obtener los listado de las pacientes con ultrasonido doppler positivo	Agosto/2012
Revisión de los expedientes clínicos de los casos, conforme a los criterios de selección establecidos y captura de la información en el formato de recolección de datos	Sep/ 2012
Captura de la información en la base electrónica de datos	Sep/ 2012
Análisis de la información e Interpretación de resultados	Oct/ 2012
Integración de resultados, elaboración de discusión y entrega de informe final del trabajo	Nov/2012
Exposición de resultados	Dic- Enero/2012

BIBLIOGRAFÍA

- 1) WHO histological classification of testis tumors, In: Elbe JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, eds. Pathology & Genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs. Lyons: IARC Press, 2004: 218, pp. 250-262.
- 2) Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2011. Available at: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.20138>.
- 3) McGlynn KA, Devesa SS, Sigurdson AJ, Brown LM, Tsao L, Tarone RE. Trends in the incidence of testicular germ cell tumours in the United States. Cancer 2003 Jan;97(1):63-70.
- 4) Looijenga LH, Gillis AJ, Stoop H, Hersmus R, Oosterhuis JW. Relevance of microRNAs in normal and malignant development, including human testicular germ cell tumours. Int J Androl 2007 Aug;30(4):304-14; discussion 314-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17573854>
- 5) Reuter VE. Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors. Mod Pathol 2005 Feb;18 (Suppl 2):S51-S60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15761466>
- 6) Moller H, Prener A, Skakkebaek NE. Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy and genital malformations: case-control studies in Denmark. Cancer Causes Control 1996 Mar;7(2):264-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/874073>
- 7) Auter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. Pathology and genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: IARC Press; 2004. p. 250–62
- 8) Dixon FJ, Moore RA: Atlas of Tumor Pathology. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1952, p 32.
- 9) Richie JP, Birnholz J, Garnick MB. Ultrasonography as a diagnostic adjunct for the evaluation of masses in the scrotum. Surg Gynecol Obstet 1982 May;154(5):695-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7071705>

- 10) Doherty FJ. Ultrasound of the nonacute scrotum, in Raymond HW et al. (eds).
Seminars in Ultrasound, CT and MRI. New York: WB Saunders, 1991, pp. 131-156.
- 11) Comiter CV, Benson CJ, Capelouto CC, Kantoff P, Shulman L, Richie JP, Loughlin KR.
Nonpalpable intratesticular masses detected sonographically. J Urol 1995
Oct;154(4):1367-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658540>
- 12) Scardino PT, Cox HD, Waldmann TA, et al: The value of serum tumor markers in the
staging and prognosis of germ cell tumors of the testis. J Urol 1977;118:994.
- 13) Braunstein GD, Vaitukaitis JL, Carbonne PP, Others AA: Ectopic production of
human chorionic gonadotropin by neoplasms. Cancer 1974;34:1510.
- 14) Friedrich M, Claussen CD, Felix R. Immersion ultrasound of testicular pathology.
Radiology 1981 Oct;141(1):235 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7291531>
- 15) Bockrath JM, Schaeffer AJ, Kiess MS, Nieman HL. Ultrasound Identification of
impalpable testicle tumour. J Urol 1983 Aug;130(2):355-61
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6876291>
- 16) Leibovitch I, Foster RS, Kopecky KK, Donohue JP. Improved accuracy of
computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous
germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. J Urol 1995
Nov;154(5):1759-63.
- 17) Thurnher S, Hricak H, Carroll PR, Pobielski RS, Filly RA. Imaging the testis: comparison
between MR imaging and US. Radiology 1988 Jun;167(3):631-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/328383>
- 18) 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 and indirect immuno- peroxidase technique. Cancer 1977;40:2136.
- 19) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Testicular
Cancer, Version 1.2012;NCCN.org
- 20) International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell
Consensus Classification: prognostic factor-based staging system for metastatic
germ cell cancers. J Clin Oncol 1997 Feb;15(2):594-603.
- 21) Nina Aass, Olbjørn Klepp, Eva Cavallin-Stahl, Olov Dahl, Harriet Wicklund, Bertil

Unsgoard, Lars Baldetorp, Sune Ahlström, and Sophie D. Foss: Prognostic Factors in Unselected Patients With Nonseminomatous Metastatic Testicular Cancer: A Multicenter Experience; *J Clin Oncol* 9:818-82

- 22) Klepp, Arne M. Olsson, Hans Henrikson, Nina Aass, Prognostic Factors in Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors of the Testis: Multivariate Analysis of a Prospective Multicenter Study; *Journal of Clinical Oncology*, Vol 8, No 3 (March), 1990: pp 509-518
- 23) George J. Bosl, Nancy L. Geller, Constance Cirrincione, et al. Multivariate Analysis of Prognostic Variables in Patients with Metastatic Testicular Cancer; *Cancer Res* 1983;43:3403-3407.
- 24) Sophie D. Fosså, Milada Cvancarova, Adverse Prognostic Factors for Testicular Cancer—Specific Survival: A Population-Based Study of 27,948 Patients; *J Clin Oncol*: 2011; 29:963-970.
- 25) Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Onco* 1996;14:1106–13.
- 26) Studer UE, Fey MF, Calderoni A, et al. Adjuvant chemotherapy after orchidectomy in high-risk patients with clinical stage I non-seminomatous testicular cancer. *Eur Urol* 1993;23:444–9.
- 27) Chevreau C, Mazerolles C, Soulié M, et al. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. *Eur Urol* 2004;46:209–15
- 28) Hartlapp JH, Weissbach L, Bussar-Maatz R. Adjuvant chemotherapy in nonseminomatous testicular tumour stage II. *Int J Androl* 1987 Feb;10(1):277-84.
- 29) Weestergaard T, Olsen JH, Frisch M, Kroman N, Nielsen JW, Melbye M. Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population based study. *Int J Cancer* 1996 May;66(5):627-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8647624>

- 30) Dieckmann KP, Loy V, Buttner P. Prevalence of bilateral germ cell tumours and early detection based on contralateral testicular intra-epithelial neoplasia. *Br J Urol* 1993 Mar;71(3):340-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/838658>
- 31) Angulo JC, Gonzalez J, Rodriguez N, et al. Clinicopathological study of regressed testicular tumors (apparent extragonadal germ cell neoplasms). *J Urol* 2009;182:2303–10.