



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

"CÁNCER TESTICULAR: ESTUDIO DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICOPATOLÓGICAS Y
PRONÓSTICAS CON ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE MUERTE Y REQUERIMIENTOS
PALIATIVOS"

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA

MARÍA TERESA BOURLON DE LOS RÍOS

TUTOR

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ

CO-TUTORES

DR. FIDEL DAVID HUITZIL MELÉNDEZ
DRA. ALEJANDRA ARMENGOL ALONSO



MÉXICO, D.F.

NOVIEMBRE

2014



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.



Facultad de Medicina



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO, FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

**“CÁNCER TESTICULAR: ESTUDIO DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICOPATOLÓGICAS Y
PRONÓSTICAS CON ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE MUERTE Y REQUERIMIENTOS PALIATIVOS”**

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ

Profesor Titular Del Curso De Especialización En Oncología Médica
Tutor De Tesis
Instituto Nacional De Ciencias Médicas Y Nutrición Salvador Zubirán

DR. FIDEL DAVID HUITZIL-MELÉNDEZ

Maestro en Ciencias Médicas
Co-Tutor De Tesis
Instituto Nacional De Ciencias Médicas Y Nutrición Salvador Zubirán

DR. ALEJANDRA ARMENGÓL ALONSO

Profesor Adjunto Del Curso de Especialización En Oncología Médica
Maestra en En Ciencias Médicas
Co-Tutora De Tesis
Instituto Nacional De Ciencias Médicas Y Nutrición Salvador Zubirán

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

Director De Enseñanza
Instituto Nacional De Ciencias Médicas Y Nutrición Salvador Zubirán

DEDICATORIA

A mi familiar por su amor y apoyo incondicional a lo largo de estos años.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Alejandro Noguez Ramos por brindar los datos de registro histopatológico de neoplasias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

A la Dra. Ana Cecilia Ceja Bojorge por su invaluable apoyo en la revisión y recolección de datos de los pacientes que conforman la cohorte de este estudio.

Al Dr. Fidel David Huitzil Meléndez por su asesoría, colaboración e instrucción en este proyecto. Por abrir mis horizontes dentro de la oncología y motivarme a lograr mis sueños académicos.

Al Dr. Eucario León Rodríguez por su exigencia a diario. Por hacerme ver que puedo llegar más lejos de lo que pensaba.

ÍNDICE

Introducción.....	5
1.1 Epidemiología.....	5
1.2 Clasificación histológica, etapas clínicas y grupos de riesgo en cáncer testicular.....	7
1.3 Factores pronósticos en neoplasias testiculares.....	9
1.4 Tratamiento de cáncer testicular.....	12
1.5 Trasplante de médula ósea en pacientes de alto riesgo.....	14
1.6 Enfermedad platino resistente.....	15
1.7 Cuidados paliativos en pacientes con cáncer testicular.....	16
Planteamiento del problema.....	17
Justificación.....	18
Hipótesis.....	18
Objetivo General.....	18
Objetivos Específicos.....	18
Material y Métodos.....	19
8.1 Revisión retrospectiva del archivo clínico y radiológico de pacientes con cáncer testicular.....	19
8.2 Recolección de datos, definición de variables y desenlaces.....	19
8.3 Estadística descriptiva para el análisis de variables.....	20
8.4 Análisis de supervivencia por el Método de Kaplan-Meier.....	20
8.5 Análisis univariado y multivariado de variables.....	21
8.6 Análisis descriptivo de las casusas de muerte y requerimientos paliativos.....	21
Resultados.....	22
9.1 Características demográficas, clínicas y patológicas de la cohorte.....	22
9.2 Distribución por etapa clínica y grupo de riesgo.....	23
9.3 Descripción el tratamiento y de la respuesta.....	25
9.4 Análisis de supervivencia.....	27
9.5 Análisis univariado y multivariado de los factores pronósticos.....	31
9.6 Análisis de mortalidad y atención paliativa.....	36
Discusión.....	38
Bibliografía.....	40

INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología

El cáncer testicular es la neoplasia más frecuente en hombres entre los 15 y 44 años de edad [1]. Sin embargo, es una neoplasia relativamente infrecuente y constituye del 1 al 2% de los tumores sólidos en varones. En el 2008 el GLOBOCAN reportó alrededor de 52,000 nuevos casos y 10,000 muertes mundialmente [2].

Los principales subtipos histológicos son *seminoma* y *no-seminoma*. De acuerdo a la evidencia actual, esta neoplasia surge de carcinoma *in situ* que aparece durante la embriogénesis [3]. Por lo tanto, aparte de la asociación familiar, se ha postulado que exposiciones uterinas a estrógenos o factores perinatales pudieran estar vinculados [4]. Los factores de riesgo más importantes son criptorquidia, síndrome de disgenesia gonadal y el antecedente *per se* de cáncer testicular [5]. Algunos meta-análisis han reportado asociaciones positivas con algunos eventos perinatales como hernia inguinal, gestación gemelar, primigestas y sangrado materno durante el embarazo [6, 7].

Las tasas de incidencia a nivel mundial varían notablemente. En las últimas décadas se ha reportado un incremento de la incidencia de esta neoplasia a nivel mundial. A pesar de que el cáncer testicular constituye una de las neoplasias malignas con mejor pronóstico, varias regiones en el mundo (como países del sureste de Europa) no han observado el esperado descenso en las tasas de mortalidad asociadas a esta enfermedad [8]. Los datos disponibles concernientes a las variaciones y tendencias de la incidencia de este tumor en países en vías de desarrollo son muy escasos [9].

Recientemente, se realizó un estudio los datos del GLOBOCAN y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en los cinco continentes de acuerdo al Índice de Desarrollo Humano (IDH). Este parámetro es un indicador del desarrollo humano por país, elaborado por el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD). Se basa en un indicador social estadístico compuesto por tres parámetros: vida larga y saludable, educación y nivel de vida digno [10]. Este análisis concluyó que en países desarrollados existe una atenuación de las tasas de incidencia, sin embargo; en países en vías de desarrollo las tasas de incidencia reportadas muestran un incremento de la frecuencia de esta neoplasia. Las elevadas tasas de mortalidad reportadas en países en vías de desarrollo se asociaron a que probablemente en estas naciones el tratamiento óptimo no se encuentre disponible. En este estudio, se reportó a México dentro de los países con mayor incidencia y también en el grupo de naciones con mayor tasa de mortalidad (**Figura1**) [1].

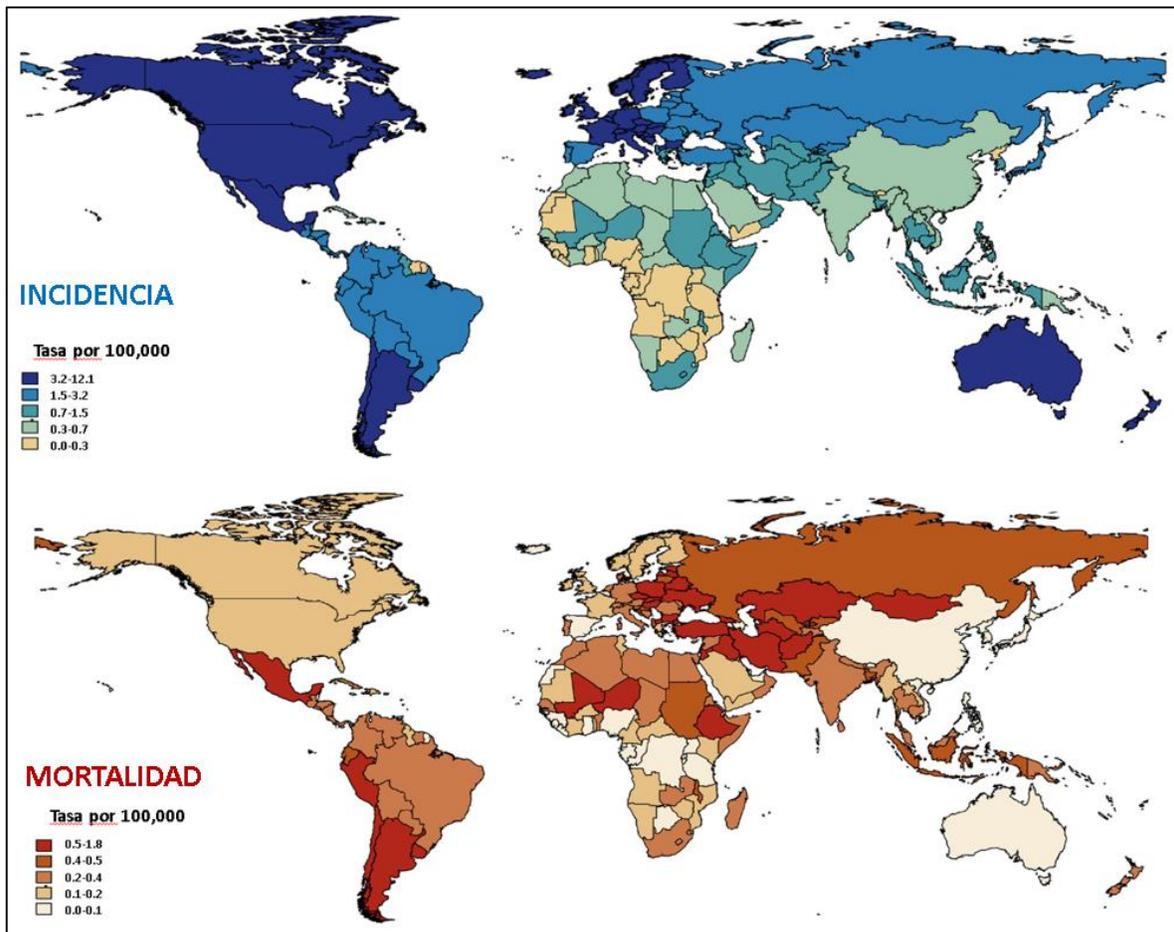


Figura 1. Variaciones internacionales de los estimados de tasas de incidencia y tasas de mortalidad.

Fuente: *Eur Urol.* 2014 Jun;65(6):1095-106.

Los hispanos con cáncer testicular han sido considerados un subgrupo del mal pronóstico. Varios análisis norteamericanos han revelado que los hispanos tienen peores desenlaces cuando se comparan con población no-hispana [11]. La etnicidad, independientemente de la raza, implica una asociación con ciertas creencias sobre la salud, expresión de síntomas, desempeño físico, uso de los servicios de salud y aceptación de un tratamiento recomendado [12, 13]. De tal manera que varios investigadores han enfocado sus esfuerzos en tratar de discernir si el mal pronóstico responde al hecho de ser hispano o bien a otras variables como condiciones de vida, grado de escolaridad, estado civil y/o estrato socioeconómico. Un análisis de la base de datos del SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) concluyó que si bien los hispanos difieren con respecto a la

población no hispana en el tipo de vecindario y estrato socioeconómico, tras ajustar por estas diferencias, los hispanos tienen menor supervivencia cáncer específica [14].

1.2 Clasificación histológica, etapas clínicas y marcadores tumorales en cáncer testicular.

Los tumores germinales comprenden el 95% de las neoplasias que se originan a nivel testicular. Los tumores germinales se clasifican en *seminomatosos* (40-50%) y *no-seminomatosos* (50-60%). Los tumores *no seminomatosos* incluyen muchas histologías distintas: carcinoma embrionario, carcinoma embrionario, tumores del saco vitelino, teratoma maduro y teratoma inmaduro. Ocasionalmente, los teratomas pueden exhibir una neoplasia somática, como sarcoma o adenocarcinoma, y a este fenómeno se le denomina teratoma con transformación maligna. El componente *no-seminomatoso* es el más agresivo, por tanto cuando ambos componentes se encuentran presentes el tratamiento se da para de acuerdo al componente no-seminomatoso.

Ocasionalmente estos tumores también se pueden originar en sitios extra-gonadales, pero su tratamiento es el mismo que el de los primarios testiculares. Son un subgrupo infrecuente que constituye del 2 al 5% de las neoplasias germinales [15]. El sitio más común es el mediastino seguido del retroperitoneo, glándula pineal y área presacra [16]. Los tumores primarios mediastinales son considerados un subgrupo de mal pronóstico con una supervivencia global a dos años 40-45%. La estrategia óptima que provea la mejor supervivencia a largo plazo aún no está definida. Las altas dosis de quimioterapia seguidas de trasplante de medula ósea (TMO) autólogo constituyen una opción de tratamiento que ha logrado tasas de supervivencia global cercanas al 70% [17]. Esta estrategia terapéutica se ofrece en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr Salvador Zubirán a este subgrupo de pacientes.

Los marcadores tumorales séricos reconocidos para esta neoplasia incluyen alfa-feto proteína (AFP), deshidrogenasa láctica (DHL) y fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica (B-hGC). Éstos juegan un papel crucial para el diagnóstico, definir el pronóstico y dictar la respuesta al tratamiento [18]. Las implicaciones pronósticas de los marcadores tumorales ha resultado en que éstos formen parte del modelo pronóstico validado por el International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) para definir diferentes grupos de riesgo en enfermedad avanzada (esta se explicará más adelante) [19]. A partir de este consenso de estratificación de grupos de riesgo, en 1997, se logró un sistema de clasificación clínica uniforme entre la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y

la International Union Against Cancer (IUCC). En estos sistemas se incluyen las características del tumor primario (T), ganglios linfáticos regionales (N), metástasis (M) y marcadores tumorales séricos (S).

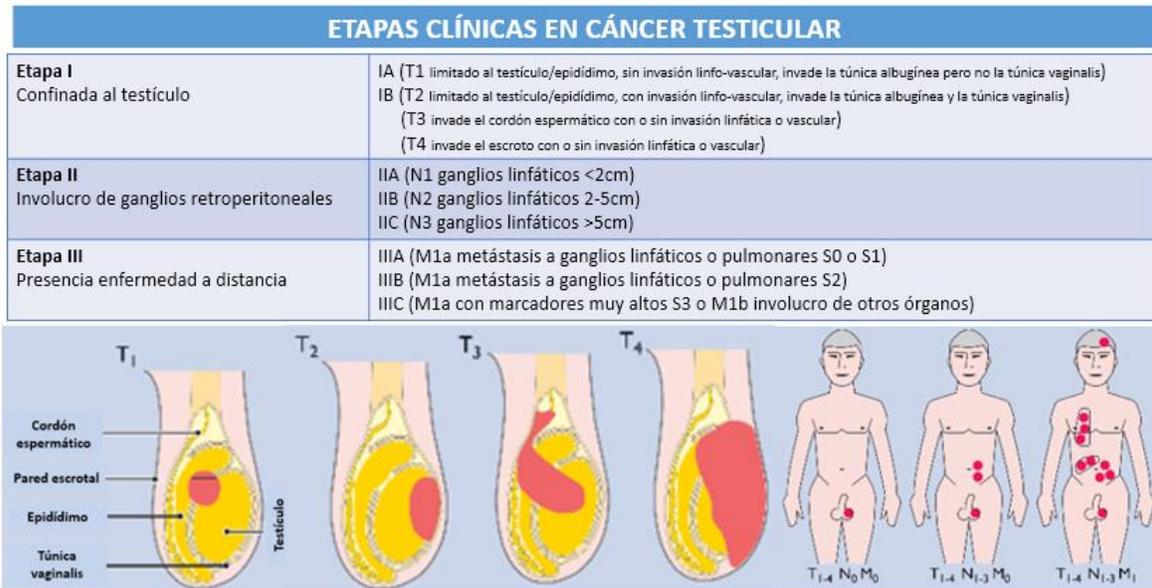


Figura 2. Clasificación por etapa clínica de los pacientes con cáncer testicular de acuerdo a la AJCC.

FUENTE: TNM Staging System for Testis Cancer (7ª edición, 2010).

Sobrevida por etapa clínica

Los datos más recientes reportados por el National Cancer Institute (NCI) y el SEER en Estados Unidos de América de los años 2004 al 2010 denotaron un excelente pronóstico [20]. La supervivencia global estimada a 5 años se encuentra por arriba del 95%. De acuerdo a las diferentes etapas de la enfermedad al diagnóstico: localizada (confinado al testículo), regional (diseminación a ganglios linfáticos regionales), avanzada (evidencia de metástasis) y desconocido (pacientes no etapificados) se encontró un supervivencia a 5 años de 99.2%, 96.0%, 73.1% y 79.1% respectivamente (**Figura 3**). Los estadios tempranos constituyen la presentación más frecuente.

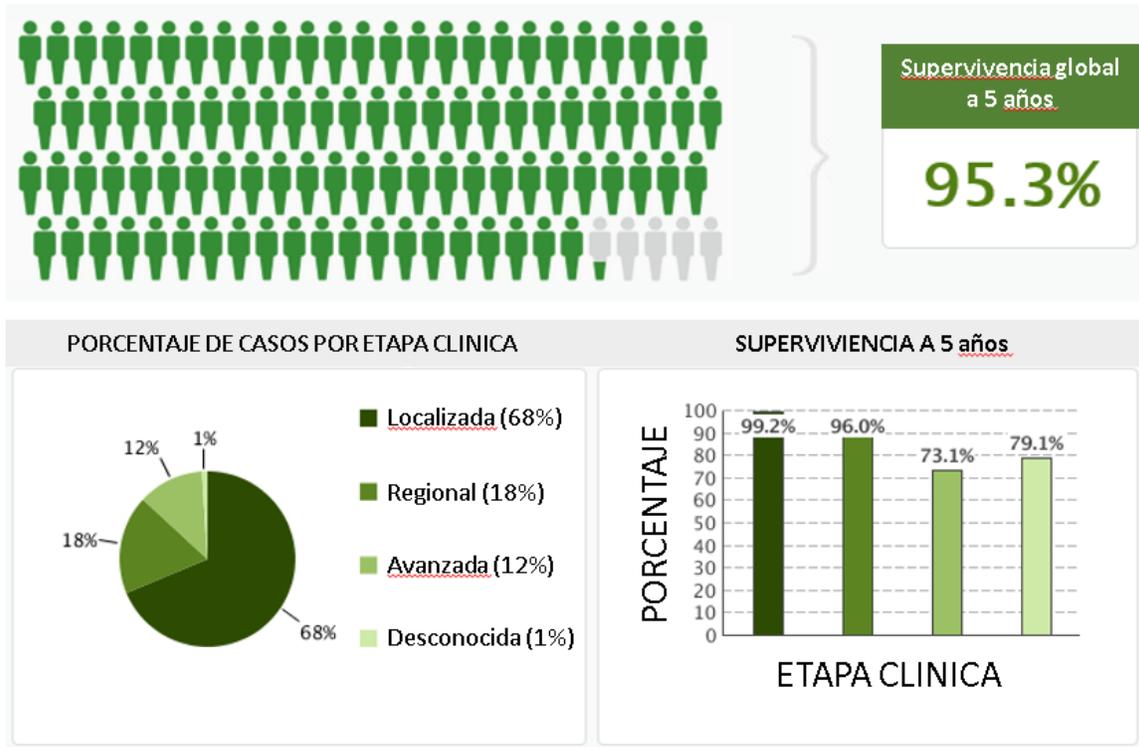


Figura 3. Porcentaje de casos y sobrevida a 5 años por etapa clínica para cáncer testicular.

FUENTE: Estadísticas por el National Cancer Institute (NCI) y el SEER en <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/testis.html>

1.3 Factores pronósticos en neoplasias testiculares.

Para los pacientes con enfermedad avanzada la clasificación pronóstica de acuerdo al IGCCC ha incorporado el nivel de elevación de los marcadores tumorales, el sitio y número de lesiones metatásicas además de categorizar a los tumores germinales primarios mediastinales no-seminomatosos dentro del grupo de alto riesgo (**Tabla 1**).

CLASIFICACIÓN DE RIESGO PARA ENFERMEDAD AVANZADA		
CLASIFICACIÓN	Seminoma	No-seminoma
Riesgo bajo	Cualquier B-hGC Cualquier DHL Metástasis no-pulmonares ausentes Cualquier sitio primario	B-hGC <5000 mU/ml DHL < 1.5 el límite superior normal AFP <1000 ng/ml Metástasis no-pulmonares ausentes Primario testicular o retroperitoneal
Riesgo intermedio	Cualquier B-hGC Cualquier DHL Metástasis no-pulmonares Cualquier sitio primario	B-hGC 5000-50,000 mU/ml DHL 1.5-10 el límite superior normal AFP 1000 -10,000 ng/ml Metástasis no-pulmonares ausentes Primario testicular o retroperitoneal
Riesgo alto	NO APLICA	B- hGC >50,000 mU/ml DHL >10 el límite superior normal AFP >10,000 ng/ml Metástasis no-pulmonares Primario mediastinal

Los marcadores tumorales utilizados son post-orquiectomía.

Tabla 1. Clasificación pronóstica para enfermedad avanzada de acuerdo al International Germ Cell Consensus Classification (IGCCC).

FUENTE: J Clin Oncol. 1997 Feb;15(2):594-603.

Esta clasificación permite ver que el grupo de tumores germinales con enfermedad avanzada es una población heterogénea. Dado que cada grupo pronóstico tiene una distinta expectativa de supervivencia (**Tabla 2**). Como se explicará más adelante el tratamiento indicado para cada uno difiere .

PRONÓSTICO	SEMINOMA		NO-SEMINOMA	
	%	Supervivencia a 5 años	%	Supervivencia a 5 años
Bueno	90%	88%	56%	92%
Intermedio	10%	72%	28%	80%
Pobre	N/A	NA	16%	48%

Tabla2: Estimación del porcentaje de sujetos con *seminoma* y *no-seminoma* con enfermedad avanzada de acuerdo al grupo pronóstico y la supervivencia estimada por grupo.

FUENTE: J Clin Oncol. 1997 Feb;15(2):594-603.

Varios factores pronósticos han sido identificados para los pacientes en recaída, pero pocos grupos han propuesto una clasificación pronóstica para este escenario. Una respuesta completa a quimioterapia previa, respuesta sostenida, estar dentro de la categoría de buen pronóstico al diagnóstico y una lesión primaria testicular se han asociado a buenos desenlaces con quimioterapia de salvamento [21, 22]. Por otro lado una sobrevida libre de progresión menor a 2 años, una respuesta inferior a ser completa y marcadores tumorales elevados predicen un mal resultado [23]. Dos de las clasificaciones pronósticas más útiles se presentan a continuación.

La primera clasificación (**Tabla 3**) representa los factores asociados a falla de las AD-TMO. La asociación se midió en un análisis multivariado para “falla en supervivencia libre de progresión” [24]. Cada uno de los grupos pronóstico se asoció a un distinto porcentaje de supervivencia libre de falla: para el grupo de buen pronóstico 51%, para los pacientes de pronóstico intermedio 27% y para el grupo de pobre pronóstico 5%.

Factores asociados a falla en sobrevida libre de enfermedad después de AD-TMO				
Factores (análisis multivariado)	HR	IC 95%	p	Puntaje
Progresión antes de AD-TMO	1.51	1.06-2.06	0.024	1
Primario mediastinal	1.69	1-06-2.69	0.029	1
Cisplatino refractario antes de AD-TMO	1.71	1.19-2.46	0.004	1
Absolutamente refractario antes de AD-TMO	1.98	1.28-3.06	<0.002	2
B-hGC >1000 antes AD-TMO	2.38	1.61-3.52	<0.001	2

Se establecen tres categorías de acuerdo al pronóstico: BUENO (0 puntos), INTERMEDIO (≤ 2 puntos) y POBRE (>2 puntos).

Tabla 3. Factores asociados a falla en lograr supervivencia libre de enfermedad en pacientes posterior a altas dosis de quimioterapia y trasplante de médula ósea (AD-TMO).

FUENTE: Ann Oncol. 2002 Apr;13(4):599-605.

Adicionalmente, Einhorn et al estudiaron los factores asociados a respuesta de AD-TMO en un grupo de pacientes con progresión de la enfermedad posterior a quimioterapia a base de cisplatino. El grupo de investigadores propuso una escala pronóstica de acuerdo a las variables asociadas con pero supervivencia libre de progresión (**Tabla 4**) [25].

ESCALA PRONÓSTICA PARA AD-TMO				
Variable pronóstica	HR	IC 95%	p	Puntaje*
≥ Tercera línea de quimioterapia	2.19	(1.35-3.56)	0.002	3
Platino refractarios	1.74	(1.01-3.00)	0.05	2
Alto riesgo por IGCCCG	1.67	(1.00-2.78)	0.05	2

* Una escala 4-7 (alto riesgo) indica un baja probabilidad de supervivencia libre de enfermedad y 0 puntos indican una alta probabilidad de supervivencia libre de enfermedad.

Tabla 4. Escala pronóstica para pacientes en progresión sometidos a AD-TMO.

FUENTE: N Engl J Med. 2007 Jul 26;357(4):340-8.

1.4 Tratamiento de cáncer testicular

Posterior a la introducción del tratamiento con basado en platino a finales de los setentas, la supervivencia global de este grupo de pacientes ha alcanzado 95%. La modalidad terapéutica de elección depende de la clasificación histológica, etapa clínica y clasificación de riesgo.

Seminoma enfermedad localizada y regional

Para pacientes con seminoma etapa clínica I existen tres modalidades terapéuticas: vigilancia, radioterapia o quimioterapia adyuvante. Las tasas de recaída en un programa de vigilancia son alrededor del 12 al 16% [26]. Sin embargo, la buena respuesta a tratamiento de los pacientes que han recaída permite que la tasa de curación del 99 al 100%. La radioterapia reduce el riesgo de recaída a 3 o 4%, no obstante, los efectos adversos cardiovasculares, de hipogonadismo y segundos primarios han desmotivado la prescripción de esta estrategia [27]. Se ha vinculado a los tumores >4cm, la invasión vascular y la invasión a la *rete de testis* con mayor riesgo de recaída, sin embargo, el valor pronóstico de estos factores no ha sido consistentemente reproducido. Se ha postulado que los pacientes con más dos factores de riesgo son quienes se benefician de tratamiento [28]. Tradicionalmente se consideró como quimioterapia de elección 2 ciclos de carboplatino, no obstante, un ciclo de carboplatino ha mostrado ser igual de eficaz [29]. La mayoría de los consensos internacionales sugieren vigilancia, con la salvedad de que el paciente no pueda ser seguido de manera adecuada.

Para etapas clínicas IIA y IIB no voluminosas (enfermedad <3 cm) el tratamiento estándar es radioterapia ganglios para-aórticos e iliacos ipsilaterales. Aunque se ha investigado el uso de quimioterapia, esta conducta es meramente experimentas [30]. Los pacientes con etapas IIC o enfermedad voluminosa tienen alto riesgo de recaída y deben ser tratados con quimioterapia de primera línea a base de platino [31].

No seminoma enfermedad localizada y regional

Los tumores *no-seminomatosos* etapa clínica I se dividen en bajo riesgo (ausencia de invasión vascular y 20% riesgo de recaída) y alto riesgo (presencia de invasión vascular y 40-50% tasa de recaída). Para bajo riesgo el tratamiento de elección es la vigilancia [32], en caso de no ser candidatos a vigilancia, uno o dos ciclos de BEP (bleomicina, etopósido y platino) es la elección. En pacientes de alto riesgo, la vigilancia y el tratamiento con 2 ciclos de BEP, logran la misma supervivencia. La diferencia estriba en un riesgo de recaída 40-50% vs 3-4%. La disección retroperitoneal se reserva para pacientes no elegibles para las dos modalidades anteriores [33].

Enfermedad avanzada

Para los tumores germinales avanzados, *seminomas* etapas IIC en adelante y *no-seminomas* etapas IIA en adelante, el tratamiento se elige de acuerdo a la clasificación de pronóstico:

- *Buen pronóstico*: tres ciclos de quimioterapia con BEP o bien 4 ciclos de etopósido y platino (EP), seguido de resección de lesiones residuales es el tratamiento estándar. La supervivencia a 5 años es del 91%, de tal manera que la investigación en esta rama actualmente está enfocada a disminuir la toxicidad del tratamiento [34].
- *Pronóstico intermedio*: cuatro ciclos de quimioterapia a base de BEP. En caso de contraindicación a bleomicina se ha considera la sustitución de la misma con ifosfamida; y completar cuatro ciclos con el esquema PEI (cisplatino, etopósido e ifosfamida). Seguida de resección del tumor residual [35].
- *Pobre pronóstico*: cuatro ciclos de quimioterapia a base de BEP. En caso de contraindicación a bleomicina se ha considera la sustitución de la misma con ifosfamida; y completar cuatro ciclos con el esquema PEI (cisplatino, etopósido e ifosfamida). Seguida de resección del tumor residual. La dosis altas de quimioterapia y TMO no se consideran un tratamiento estándar [36].

La quimioterapia de salvamento se basa en platino, dado que los pacientes con recaída después de tres meses habiendo tendido respuesta inicialmente, no necesariamente tienen enfermedad resistente a platino. Inclusive en pacientes en tercera línea o ulteriores pueden tener enfermedad quimiosensible [37].

La quimioterapia de salvamento de primera línea es VIP (etopósido, ifosfamida, cisplatino), TIP (paclitaxel, ifosfamida, cisplatino) o VeIP (vinblastina, ifosfamida y platino) sobrevida a largo plazo con estos esquemas se logra en alrededor del 30%. Recientemente, TIP mostró mejores tasas de supervivencia (70% a 2 años) en pacientes con de buen pronóstico. No existe un beneficio probado de alta dosis de quimioterapia y TMO autólogo en primera o segunda línea de quimioterapia de salvamento.

1.5 Trasplante de médula ósea en pacientes de alto riesgo.

La modalidad terapéutica de dosis altas de quimioterapia (DA) seguidas de trasplante de médula ósea (TMO) ha sido investigada como una estrategia de tratamiento para tumores germinales avanzados por más de tres décadas [38]. Esto ha constituido un esfuerzo por mejorar las tasas de cura de 80% que se alcanzan con la quimioterapia convencional. Se ha evaluado en primera línea para el subgrupo de pobre pronóstico (alto riesgo) y para aquellos con recaída o bien con enfermedad refractaria a cisplatino [39].

Los estudios fase II que han evaluado DA seguidas de TMO como modalidad de tratamiento en pacientes de alto riesgo, han señalado una ventaja en sobrevida[38]. No obstante, estos datos no se han confirmado en estudios fase III. Los efectos adversos de esta modalidad son notables e incluyen complicaciones tempranas (mielosupresión, infecciones y enfermedad venosa vaso-oclusiva) y tardías (enfermedad injerto contra huésped, infertilidad, menopausia precoz y neoplasias secundarias) [40]. Por otro lado el acceso a este tratamiento está restringido a centros especializados.

- *Como primera línea de tratamiento en enfermedad de pronóstico intermedio y pobre:* Varios estudios fase I/II han reportado el beneficio de esta estrategia en pacientes de alto riesgo [41]. El estudio fase III que comparó quimioterapia convencional o seguida de AD-TMO en pacientes de riesgo intermedio-alto (n=208), fue cerrado de manera temprana dado que no reclutó suficientes pacientes. Los pacientes con pobre descenso de marcadores después de los primeros dos ciclos de tratamiento tuvieron pobres tasas de supervivencia libre de

progresión y supervivencia global ($p=0.02$). En este grupo en particular las tasas de respuesta completa a un año para quienes recibieron AD-TMO (61%) fueron mayores ($p=0.03$) que para los asignados quimioterapia convencional (31%) [42]. Por lo tanto, la conducta estándar en estos pacientes sigue siendo cuatro ciclos de BEP.

- *Como terapia de salvamento:* Las tasas de respuesta con quimioterapia convencional para los pacientes en primera recaída oscilan entre el 10-40% [43]. Los estudios iniciales de la Universidad de Indiana reportaron una sobrevida a largo plazo de 10-20% con AD-TMO en pacientes altamente tratados pero con alta morbilidad [21]. Por tanto, esta estrategia se considera como una opción de tratamiento para los pacientes con una segunda recaída. Estudios pequeños en este escenario han confirmado que el AD-TMO genera respuestas en alrededor del 25% de los casos. Estudios europeos han analizado el beneficio de la incorporación de las AD-TMO en pacientes con enfermedad resistente a platino y parece estar alrededor del 6-12% en supervivencia libre de enfermedad [44]. En estudios fase III las AD-TMO no han demostrado superioridad sobre la quimioterapia convencional; en un análisis no planeado se ha sugerido que los pacientes con características de buen pronóstico previo a recibir AD-TMO son los que más parecen beneficiarse de esta estrategia.

1.6 Enfermedad platino resistente.

La quimioterapia basada en platino (BEP o VIP) logra tasas de curación del 70-80% en enfermedad avanzada [45]. Los pacientes que recaen después de quimioterapia de primera línea a base de platino tienen un pronóstico menos favorable. Las tasas de curación con quimioterapia de segunda línea a base de platino son alrededor de 20-25% [46]. La quimioterapia a altas dosis con TMO autólogo es una opción terapéutica en este subgrupo con tasas de respuesta a largo plazo de 20-60% de acuerdo a los factores de riesgo de la población tratada [44]. Los pacientes con recaída a terapias de salvamento tienen mal pronóstico, particularmente cuando se trata de enfermedad refractaria a cisplatino.

La enfermedad *platino refractaria* se define como una respuesta o estabilización de la enfermedad durante la quimioterapia, pero que progresa durante las 4 semanas posteriores a concluir tratamiento. Mientras que la enfermedad *absolutamente refractaria a platino* incluye a los pacientes que progresan durante tratamiento basado en platino, es decir, que no responden a

tratamiento. No existe un tratamiento estándar para estos pacientes. En este contexto muchos esquemas paliativos han sido estudiados. Incluyendo monoterapia (paclitaxel, gemcitabina u oxaliplatino), terapias de combinación con dos fármacos (paclitaxel/gemcitabina o paclitaxel/oxaliplatino) o bien tres fármacos (gemcitabina, oxaliplatino y paclitaxel) [47]. Si bien las tasas de respuesta inicial oscilan del 20 al 40%, las tasas de respuesta completa con estos esquemas se encuentran alrededor del 10% (**Tabla 5**) [48]. El TMO en este escenario es una terapia experimental y no se recomienda su prescripción fuera de un estudio clínico [49, 50].

Autor	Quimioterapia	No.	TR%	RC%	MSV
<i>Bokenmeyer</i>	Paclitaxel	24	25	8	NR
<i>Einhorn</i>	Gemcitabina	20	15	5	NR
<i>Bokenmeyer</i>	Gemcitabina	31	19	0	6 m
<i>Bokenmeyer</i>	Oxaliplatino	32	13	0	5 m
<i>Hinton</i>	Paclitaxel & gemcitabina	28	21.4	10.7	8 m
<i>Einhorn</i>	Paclitaxel & gemcitabina	32	31	12.5	8 m
<i>Kollmannsberg</i>	Oxaliplatino & gemcitabina	35	46	8	6 m
<i>De Giorgi</i>	Oxaliplatino & gemcitabina	18	16	5	7 m
<i>Miki</i>	Irinotecan & cisplatino	18	50	11	24 m
<i>Pectasides</i>	Irinotecan & oxaliplatino	18	40	22	7m
<i>Bokenmeyer</i>	Gemcitabina, oxaliplatino & paclitaxel	41	51	5	6 m

Tabla 5. Esquemas de quimioterapia paliativos para pacientes con enfermedad platino resistente.

Fuente: Eur Urol. 2012 Jun;61(6):1212-21.

Los mecanismos moleculares de la resistencia a platinos han sido ampliamente estudiados e incluyen: una disminución en las concentraciones intracelulares del fármaco, incremento en los mecanismos de reparación de los daños inducidos a nivel de DNA por la droga o una apoptosis disminuida en respuesta a dicho daño [51]. Sin embargo, este conocimiento aún no se traduce en terapias efectivas para este subgrupo.

1.7 Cuidados paliativos en pacientes con cáncer testicular.

Los datos anteriores revelan que existe un pequeño porcentaje de pacientes con enfermedad resistente a platino que no son susceptibles de curación y cuyo tratamiento es paliativo [52]. La morbilidad, requerimientos paliativos y causas de muerte en este grupo están pobremente descritas en México y mundialmente [53].

Varios estudios han demostrado que la introducción de cuidados paliativos al momento de diagnóstico de enfermedad avanzada genera una mejora significativa en las experiencias de los pacientes y de sus familiares. Este beneficio se ha vinculado a que esta intervención enfatiza la importancia del control de síntomas, calidad de vida y la importancia de formular un plan terapéutico [54]. La incorporación de cuidados paliativos se ve obstaculizada por la malinterpretación de esta participación “como cuidados de final de la vida” en algunas culturas [55].

Una de las primeras neoplasias en donde se demostraron los beneficios de la incorporación temprana de cuidados paliativos, fue cáncer de pulmón. En esta entidad se ha reportado que la referencia al servicio de cuidados paliativos al momento del diagnóstico de enfermedad metastásica, resulta en mejor calidad de vida, control de síntomas, reducción del número de intervenciones agresivas al final de la vida e inclusive una ventaja en supervivencia [56].

Recientemente, un estudio aleatorio en donde se incluyeron pacientes con neoplasias genitourinarias, brindó a los pacientes el cuidado oncológico convencional o este mismo más una intervención inicial de un equipo en cuidados paliativos con seguimiento mensual. El estudio mostró un beneficio en el puntaje en la escala Functional Assessment of Chronic Illness Therapy—Spiritual Well-Being (FACIT-Sp) [57]. Esta herramienta se encuentra validada para medir bienestar físico, social/familiar, emocional, funcional y espiritual en los pacientes [58].

La evidencia en otras neoplasias, indica que una buena práctica clínica es que servicio de salud promueva la incorporación temprana de cuidados paliativos. Se desconoce cuáles son las intervenciones que estos pacientes requieren y la temporalidad en la que estos servicios son solicitados en nuestra población.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En hispanos y particularmente en mexicanos, el cáncer testicular esta poco estudiado. Se desconocen las características de presentación y desenlaces propios de esta población. Recientemente se ha reportado a nuestro país como una de las naciones con mayor incidencia de esta neoplasia. Importantemente, también se documentó a México como una de las naciones con mayor mortalidad asociada a esta enfermedad.

El cáncer testicular es una neoplasia que ocurre en población económicamente activa (hombres jóvenes) y acarrea un excelente pronóstico. Las razones por las que estos buenos desenlaces se encuentran velados en nuestro medio son desconocido. Se ha propuesto que esto se deba a un pobre acceso a los servicios de salud, falta de educación con respecto a los síntomas de presentación, preconcepciones culturales sobre el cáncer y un tratamiento sub-óptimo; y no a una biología tumoral más agresiva.

JUSTIFICACIÓN

Los extraordinarios desenlaces reportados para cáncer testicular en países desarrollados, parecen no haber sido alcanzados en nuestro medio. El mejor conocimiento de las características de presentación y desenlaces de nuestros pacientes permitirá trazar mejores estrategias de salud pública. La necesidad de identificar los factores que impiden alcanzar estas cifras, cobra relevancia dado que se trata de una neoplasia curable en población económicamente activa. La vinculación de este problema con un pobre acceso a servicios sanitarios implicaría distintas recomendaciones que si este fenómeno acusara una biología tumoral más agresiva. Las altas tasas de mortalidad cáncer específica reportadas obligan a pensar en los servicios de cuidados paliativos que deben de ser brindados para estos pacientes.

HIPÓTESIS

Los desenlaces de sobrevida ajustados por histología, etapa clínica y grupo pronóstico en nuestra población son similares a lo reportado mundialmente.

OBJETIVO GENERAL

Determinación de la sobrevida cáncer específica ajustada y requerimientos paliativos de los pacientes cáncer testicular en nuestra cohorte.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinación de las características de presentación clínica.
2. Análisis de la distribución de la cohorte de acuerdo a etapa clínica y grupo pronóstico.
3. Análisis de factores pronósticos para nuestra cohorte.
4. Determinación de la morbilidad, requerimientos paliativos y causas de muerte.

MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 Revisión retrospectiva de los archivos clínicos y radiológicos de pacientes con cáncer testicular.

Se realizó una evaluación retrospectiva de los pacientes con diagnóstico de cáncer testicular en nuestra institución en el período comprendido entre 2000-2012. La identificación de pacientes se hizo en base al registro histopatológico del Departamento de Patología del INCMNSZ en el SIPAM.

-Criterios de inclusión: Se incluyeron paciente de cualquier edad, del género masculino, con confirmación histológica del diagnóstico de neoplasia germinal o diagnóstico en base cuadro clínico y marcadores tumorales, de cualquier sitio primario y estadio cuyo tratamiento se efectuó en el INCMNSZ.

-Criterios de exclusión: Se excluyó a los pacientes sin confirmación diagnóstica o cuyo diagnóstico inicial se encontrara fuera del período de tiempo establecido.

8.2 Recolección de datos, definición de variables y desenlaces

El registro de las variables de estudio se realizó de manera transversal por medio de una hoja de recolección de datos individual (Apéndice 1). Los grupos de variables que se incluyeron se

mencionan a continuación y cada una de ellas fue definida previa a la recolección de datos (Apéndice 2).

- *Variables demográficas:* edad, nacionalidad, lugar de residencia. *Antecedentes patológicos:* criptorquidia, orquidopexia, síndrome de feminización testicular y VIH. *Características clínicas al diagnóstico:* masa testicular, aumento de tamaño, dolor testicular, dolor lumbar, disnea, pérdida de peso significativa, localización primaria. Laboratorios al diagnóstico: hemoglobina, pruebas de función hepática y función renal; se registraron los marcadores tumorales al diagnóstico y post-orquiectomía. *Imágenes:* tipo de imagen y lesiones encontradas. *Histología:* se registró la histología inicial (orquiectomía) y subsecuentes (linfadenectomía, resección de residual, resección de metástasis y/o recurrencia). Con respecto a la etapa clínica se registraron las variables T (tamaño del tumor), N (ganglios linfáticos), M (metástasis) y S (marcadores tumorales) para definirla y se realizó la estratificación por grupo pronóstico para enfermedad avanzada.
- *Modalidad terapéutica:* Se definió la modalidad de tratamiento otorgada para cada etapa clínica incluyendo: quimioterapia, radioterapia, cirugía y trasplante de médula ósea. Se definió la intención de tratamiento (adyuvante, intención curativa o salvamento). Para cada tratamiento otorgado se definió respuesta global al mismo (respuesta parcial, respuesta completa o progresión de la enfermedad) así como individualmente por imagen y por marcadores tumorales.
- Para los pacientes finados se realizó un registro adicional. Se consignó la *morbilidad* (dolor, disnea, sangrado, neutropenia grave y fiebre, infecciones, convulsiones, metástasis sintomáticas al sistema nervioso central. Se registraron las *medidas paliativas implementadas* (analgesia, requerimiento de hemoderivados, sedación, control de disnea) así como las características de la intervención de la clínica de cuidados paliativos (fecha de primera evaluación, relación con respecto a la fecha de muerte, número de evaluaciones, estado de la enfermedad al tiempo de la intervención) y las causas de muerte.
- *Definición de desenlaces primarios y secundarios* se registró la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Se registró la fecha de último seguimiento, estatus del paciente en dicho momento (vivo o muerto), estatus de la enfermedad a esa fecha (libre de enfermedad o con enfermedad) y se realizó censura de los pacientes perdidos (se realizará censura de manera telefónica).

8.3 Estadística descriptiva para el análisis de variables.

Uso de medidas de tendencia central para variables demográficas, clínico-patológicas y modalidades terapéuticas empleadas. Para el análisis de variables se utilizaron medidas de tendencia central. Las variables continuas se describieron mediante medianas e intervalos, y las variables categóricas en frecuencias y proporciones.

8.4 Análisis de supervivencia por el Método de Kaplan-Meier

Para el análisis de supervivencia se emplearon curvas de Kaplan Meier. Se realizó un análisis de acuerdo a la etapa inicial de la enfermedad.

8.5 Análisis univariado y multivariado de variables.

Análisis de las diferencias entre subgrupos por el Prueba de log-rank: La comparación en las curvas de supervivencia de acuerdo a los factores pronósticos se realizó por el método de log-rank mediante el programa estadístico SPSS ver 17.0. Se realizó un análisis de supervivencia para cada variable, estableciendo significación estadística con la prueba de log-rank, así como un análisis multivariado mediante regresión de Cox. Se consideraron significativos los valores de p menores de 0.05.

8.6 Análisis descriptivo de las casusas de muerte y requerimientos paliativos:

Se efectuó un análisis de los factores pronósticos, morbilidad, intervenciones paliativas y causas de muerte en esta cohorte. Para él se utilizaron medidas de tendencia central (frecuencias y proporciones).

RESULTADOS

9.1 Características demográficas, clínicas y patológicas de la cohorte.

Se encontraron 132 pacientes con los criterios de inclusión durante el período de tiempo. La mediana de edad de la cohorte fue de 28 años de edad. El origen demográfico de los pacientes fue predominantemente el Distrito Federal y el Estado de México (**Tabla 6**).

ENTIDAD	N	PORCENTAJE
Distrito Federal	56	42.4%
Estado de México	53	40.2%
Puebla	3	2.3%
Morelos	3	2.3%
Otros	17	12.9%
TOTAL	132	100%

Tabla 6. Distribución de los casos de acuerdo a la Entidad Federativa de la República Mexicana

El 41% de los casos fue seminoma (n=54) y el 59% (n=78) de la población perteneció al grupo de tumores germinales no seminomatosos. El 8.3% de la cohorte contó con el antecedente de criptorquidia. Al momento de presentación, 63.6% incremento de tamaño testicular, 32.6% masa palpable y 24.2% pérdida de peso significativa.

En cuanto a la localización, 87.9% tuvieron un primario testicular y evidencio un primario extratesticular en 12.1% (retroperitoneal 7%, mediastinal 4.5%, sistema nervioso central 0.8%). La mediana de los marcadores tumorales al diagnóstico fue: AFP 4.11mg/ml, LDH 325U/L and β hCG 19.5mUI/ml. Los sitios de metástasis: retroperitoneo 49%, pulmón 21.2%, mediastino 16.7%, ganglios linfáticos no regionales 14.4%, hígado 8.3%, SNC 4.5% y hueso 0.8%. Los factores de riesgo conocidos para la enfermedad y las características de presentación de la enfermedad se muestran en la **Tabla 7**.

CARATERÍSTICA	COHORTE (n=132)
Edad Mediana (mínimo - máximo)	28.00 (16-59)
Antecedentes <i>N</i> (%)	
- Criptorquidia	11 (8.3%)
Síntomas de presentación <i>N</i> (%)	
- ↑ tamaño testicular	83 (62.9%)
- Masa testicular	44 (33.3%)
- Dolor testicular	61 (46.2)
- Dolor lumbar	20 (15.2%)
- Disnea	12 (9.1%)
- Pérdida de peso	33 (25%)
Localización del primario	
- Testicular	116 (87.87%)
- Retroperitoneo	7 (5.3%)
- Mediastino	6 (4.5%)
- Paratesticular	2 (1.5%)
- Sistema Nervioso Central	1 (0.8%)
Histología <i>N</i> (%)	
- Seminoma	54 (40.9%)
- No seminoma	78 (59.09%)
○ Coriocarcinoma	12 (9.1%)
○ Carcinoma embrionario	43 (32.6%)
○ Saco vitelino	19 (14.4%)
○ Teratoma	47 (35.6%)
○ Sarcoma	4 (3%)
Marcadores tumorales al diagnóstico	
- DHL	18.80 (131.00 - 11285.00)
- B-hGC	322.50 (0.00 - 310595.00)
- AFP	4.20 (0.40 - 100042.00)
Marcadores tumorales postquirúrgicos	
- DHL	165.00 (9.10-363.97)
- B-hGC	0.87 (0.00-359609.00)
- AFP	3.50 (0.10 – 9597.00)

Tabla 7. Tabla de las características de presentación de la enfermedad de la cohorte.

9.2 Distribución por etapa clínica y grupo de riesgo

La distribución de acuerdo a la extensión de la enfermedad encontrada en nuestra población fue: localizada en 46%, regional en 21% y avanzada III en 33%. En la **Figura 4** se muestran los datos obtenidos en nuestra cohorte con los reportados mundialmente.

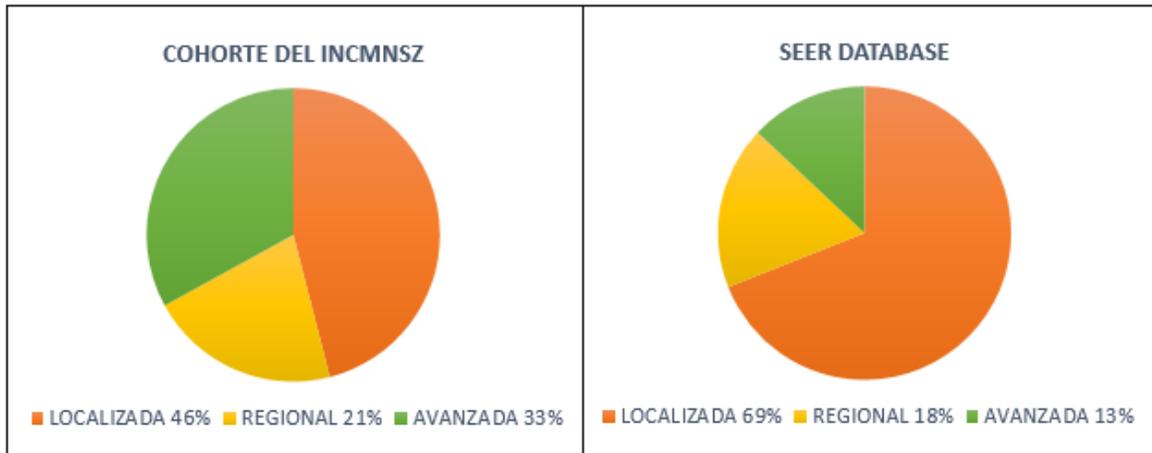


Figura 4. Distribución de los casos de acuerdo a la extensión de la enfermedad, en las categorías: localizada, regional y avanzada.

Por etapa clínica de acuerdo a la AJCC los resultados de frecuencias se muestran en la **Tabla 8**. Para el subgrupo de enfermedad avanzada La estratificación por riesgo en enfermedad avanzada (n=77): bueno 45%, intermedio 29% y pobre 26%.

ETAPA	N	PORCENTAJE
IA	35	27.27%
IB	18	13.63%
IS	6	2.27%
IIA	10	7.57%
IIB	11	8.33%
IIC	7	5.30%
IIIA	6	4.54%
IIIB	12	9.90%
IIIC	26	19.69%
TOTAL	132	100.00%

Tabla 8. Distribución de la cohorte de acuerdo a la etapa clínica.

9.3 Descripción el tratamiento y de la respuesta

Etapa clínica I seminoma

Se encontraron 33 pacientes en esta categoría, las conductas post-orquiectomía fueron: vigilancia o tratamiento adyuvante. El 40% de la cohorte recibió vigilancia, el 60% tratamiento adyuvante. La quimioterapia a base carboplatino constituyó el tratamiento adyuvante más frecuente (n=19) y la radioterapia adyuvante se administró al 3% de la cohorte (ver **Tabla 9**).

El 12% del grupo manifestó recaída. En el 100% de los casos el sitio de recaída fue el retroperitoneo y ninguno había recibido tratamiento adyuvante. En la mayoría de los pacientes se documentó respuesta completa (3/4) en el tratamiento posterior a la recaída.

SEMINOMA ETAPA CLÍNICA I	N =33	PORCENTAJE
Modalidad terapéutica post-orquiectomía		
- Vigilancia	13	40%
- Tratamiento adyuvante	20	60%
o Quimioterapia (carboplatino)	19	57%
o Radioterapia	1	3%
Recaídas	4	12%
- Sitio de recaída		
o Retroperitoneal	4	12%
- Adyuvancia		
o SIN adyuvancia	4	12%
o CON adyuvancia	0	0%

Tabla 9. Modalidades terapéuticas y respuesta empleadas en pacientes con etapa clínica I.

Etapa clínica I no seminoma

El grupo estuvo conformado por 27 casos. Posterior a la orquiectomía el 51.85% de los paciente recibió tratamiento adyuvante. El 48.1% a base de quimioterapia (principalmente BEP) y solo en 3.7% se realizó una disección retroperitoneal como modalidad terapéutica adyuvante (ver **Tabla 10**).

El 25% (n=7) de los casos presentó una recaída, el sitio más frecuentes de recurrencia de la enfermedad fue el retroperitoneo seguido de recaída sistémica. El 100% de los pacientes logró ser rescatado con líneas subsecuentes de quimioterapia. Se documentó respuesta completa en 6 casos (85% de las recaídas) con un esquema de quimioterapia adicional y un caso requirió quimioterapia y disección retroperitoneal. La sobrevida global de este grupo fue del 100%.

NO SEMINOMA ETAPA CLÍNICA I	N =27	PORCENTAJE
Modalidad terapéutica post-orquiectomía		
- Vigilancia	13	48.14%
- Tratamiento adyuvante	14	51.85%
o Quimioterapia	13	48.1%
▪ BEP	10	37.0%
▪ Otro	3	11.11%
o Disección retroperitoneal	1	3.7%
Recaídas		
- Sitio de recaída	7	25.9%
o Retroperitoneo	4	14.81%
o Sistémica	3	11.11%

Tabla 10. Modalidades terapéuticas y respuesta empleadas en seminoma etapa clínica I.

Etapas clínicas II

Se encontraron 28 pacientes en este grupo. El 42.9% fueron tumores seminomatosos y el 57.1% lesiones no seminomatosas. El tratamiento para seminoma fue principalmente a base de radioterapia, seguido en frecuencia por quimioterapia (tumores extensos). Para los pacientes con tumores no seminomatosos el tratamiento mayormente indicado fue la disección retroperitoneal (ver **Tabla 11**).

ETAPA CLÍNICA II	N =28	PORCENTAJE
SEMINOMA	12	48.9%
- Radioterapia de primera línea	4	-
- Quimioterapia de primera línea	8	-
- Linfadenectomía del residual	2	-
NO SEMINOMA	16	57.14%
- Quimioterapia de primera línea	5	-
- Disección retroperitoneal inicial	11	-

Tabla 10. Modalidades terapéuticas y respuesta empleadas en no seminoma etapa clínica I.

Etapa clínica III

Se encontraron 44 pacientes dentro de esta categoría. El tratamiento fue multimodal en muchos de los casos (**Tabla 12**). Dentro de subgrupo de pacientes con enfermedad avanzada, el 75% tuvo respuesta a quimioterapia de 1° línea con cisplatino. Alrededor de un 40% de este subgrupo requirió de una línea de quimioterapia adicional y más de la mitad de los casos requirió intervenciones quirúrgicas para alcanzar respuesta completa. De nuestra cohorte el 34% de los pacientes recibió AD-TMO en la modalidad de consolidación o salvamento.

ETAPA CLÍNICA III	N =44	PORCENTAJE
LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA ADICIONAL N (%)		
- 2° línea	17	38.36%
- 3° línea	7	15.9%
- 4° línea	3	6.80%
- 5° línea	1	2.27%
METASTATSECTOMÍA N (%)		
- Retroperitoneal	20	45.45%
- Pulmonar	7	15.9%
- Hepática	4	9.90%
- Otros sitios	2	4.45%
ALTAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA + TMO N (%)		
- Consolidación	7	15.9%
- Salvamento	8	18.2%

Tabla 12. Modalidades de tratamiento en pacientes con enfermedad avanzada.

9.4 Análisis de supervivencia

Para un total de 132 casos se registraron 13 eventos (muertes) en la cohorte. La supervivencia global estimada fue del 90.2% a 5 años (**Figura5**).

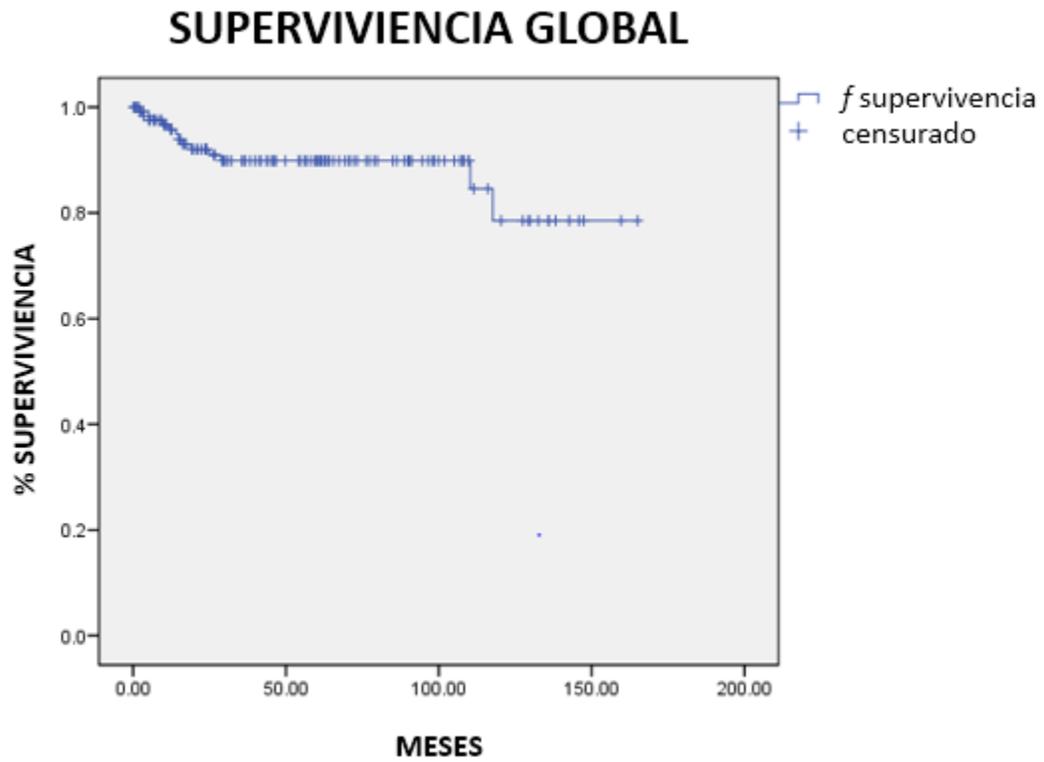


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global de toda la cohorte.

La supervivencia de acuerdo a la extensión de la enfermedad de la enfermedad se muestra en la **Figura6**. La supervivencia para los pacientes con enfermedad localizada, regional y avanzada, fue 96.7%, 89.3% y 81.8% respectivamente.

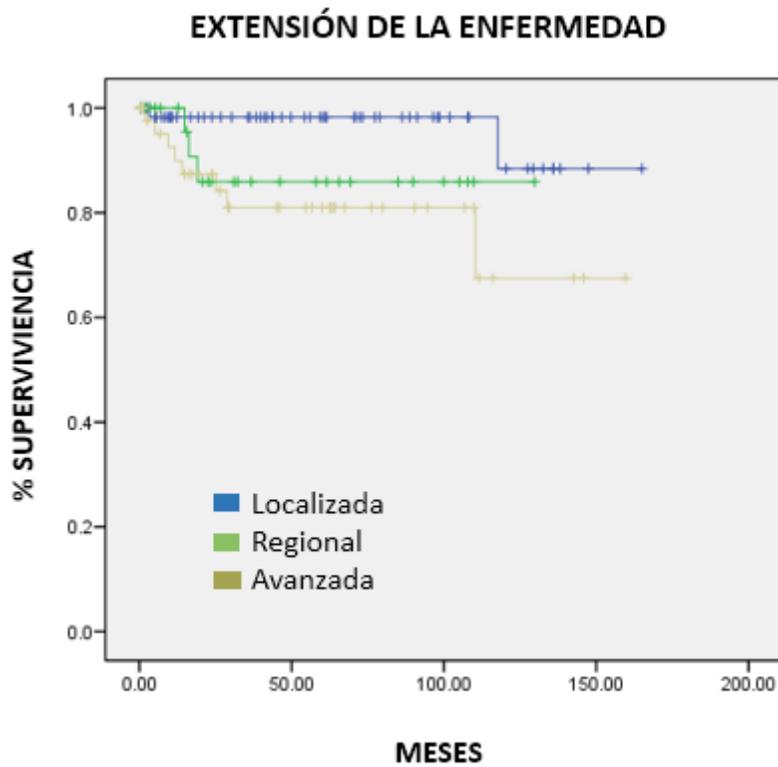


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier para la estimación de la supervivencia de acuerdo a la extensión de la enfermedad (localizada, regional o avanzada).

En el análisis por etapa clínica de acuerdo a la AJCC se muestra en la **Figura 7**. Los hallazgos de acuerdo al subgrupo histológico, la supervivencia a 5 años para *seminoma* fue 92% (97, 83 y 90% por etapa I, II and III) y para *no-seminomas* 89% (100, 93 y 78% por etapa I, II and III). En la Tabla se resumen los hallazgos de supervivencia de acuerdo a la etapa clínica.

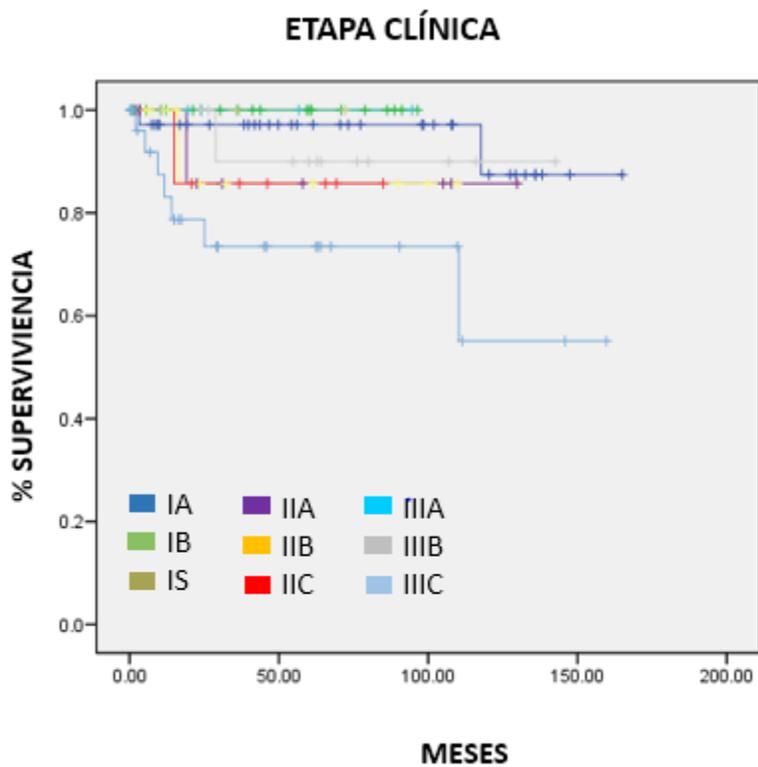


Figura 7. Curva de Kaplan-Meier para la estimación de la supervivencia de acuerdo a la etapa clínica.

ESTIMACIÓN DE SUPERVIVENCIA POR ETAPA CLÍNICA

Etapa	N	# EVENTOS	# CENSURADOS	SV 5 AÑOS
IA	36	2	34	94.4%
IB	18	0	18	100.0%
IS	6	0	6	100.0%
IIA	10	1	9	90.0%
IIB	11	1	10	90.9%
IIC	7	1	6	85.7%
IIIA	6	0	6	100.0%
IIIB	12	1	11	91.7%
IIIC	26	7	19	73.1%
GLOBAL	132	13	119	90.2%

Tabla 13. Resumen de supervivencia a 5 años de la corte de acuerdo a la etapa clínica.

Los pacientes con enfermedad avanzada (n=44) constituyeron el 33% de la cohorte. La estratificación de acuerdo al riesgo/pronóstico se muestra en la siguiente **Tabla 14**.

Grupo de riesgo/pronóstico	N	Porcentaje
Bueno	9	20.5%
Intermedio	16	36.4%
Pobre	19	43.2%

Tabla 14. Distribución de grupo de enfermedad avanzada de acuerdo al grupo pronóstico.

9.5 Análisis univariado y multivariado de los factores pronósticos.

Análisis de supervivencia de acuerdo a sitio de metástasis por prueba de Log-Rank

El análisis de comparación de curvas de supervivencia de acuerdo a la localización de enfermedad metastásica se muestra en la **Tabla 15**. La presencia de enfermedad hepática ($p=.009$) y en SNC ($p=.004$) impactó significativamente en la supervivencia global como se muestra en la **Figura 8 y 9**.

Sitio de metástasis	Ausente Media SV (IC 95%) meses	Presente Media SV (IC 95%) meses	P
Ganglios retroperitoneales	128.06 (103.44-152.68)	128.56 (107.99-149.182)	0.849
Ganglios a distancia	124.51 (100.19-148.83)	90.46 (69.67-111.23)	0.946
Metástasis mediastinales	122.278 (101.00-143.54)	117.30 (86.48-148.28)	0.470
Pulmonares	140.48 (116.76-164.20)	86.92 (67.01-106.84)	0.121
Hepáticas	136.92 (116.56-157.28)	39.58 (21.63-57.50)	0.009
Sistema Nervioso Central	134.05 (113.61-154.49)	27.21 (12.01-42.42)	0.004

Tabla 15. Diferencias en supervivencia de enfermedad avanzada de acuerdo al sitio de metástasis.

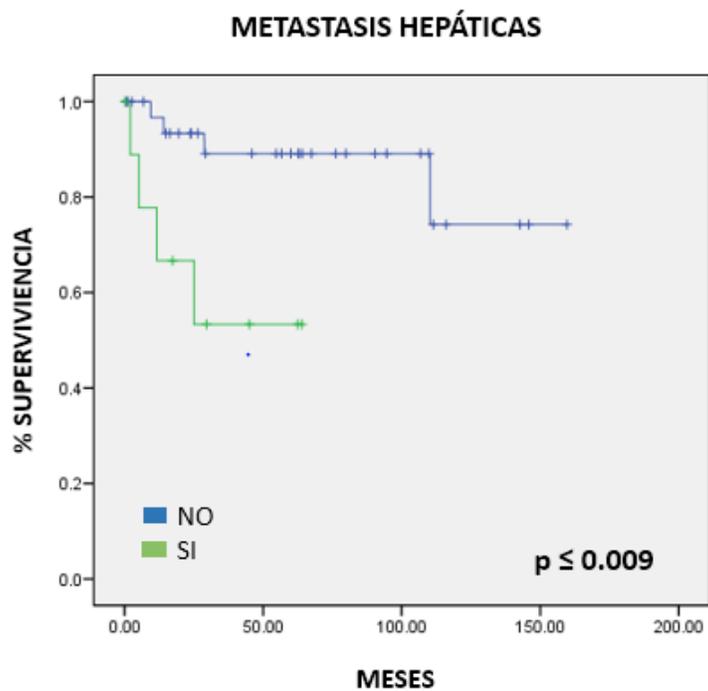


Figura 8. Sobrevida de pacientes con enfermedad avanzada de acuerdo a la presencia o ausencia de metástasis hepáticas.

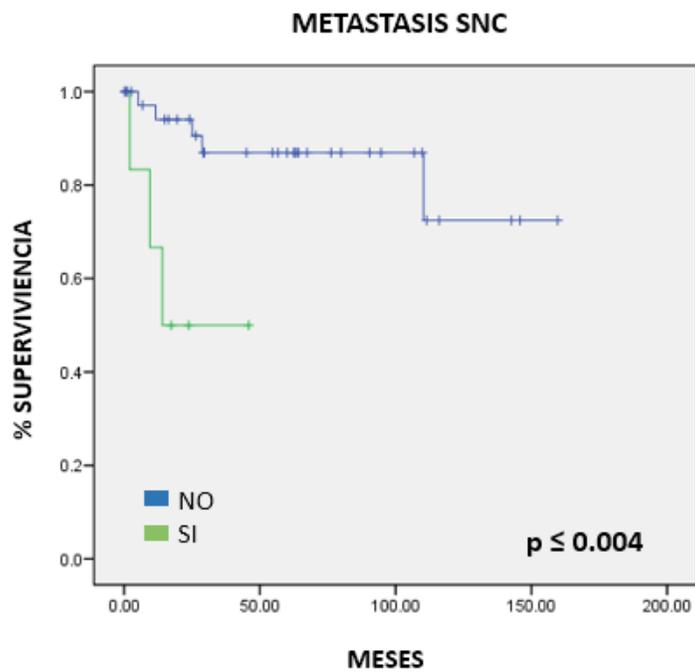


Figura 9. Sobrevida de pacientes con enfermedad avanzada de acuerdo a la presencia o ausencia de metástasis en sistema nervioso central (SNC).

Análisis de supervivencia de acuerdo a líneas de quimioterapia previas por prueba de Log-Rank

Se realizó un análisis de acuerdo al haber recibido o no quimioterapia de segunda, tercera, cuarta y quinta línea de tratamiento. La sobrevida fue distinta para los pacientes que contaron con el antecedente de haber recibido tratamiento comparado con quienes no lo recibieron en la segunda, cuarta y quinta línea respectivamente.

# líneas previas de quimioterapia	Ausente Media SV (IC 95%) meses	Presente Media SV (IC 95%) meses	P
Qt 2° línea	146.37 (128.73-164.00)	81.64 (58.54-104.74)	0.047
Qt 3° línea	132.01 (109.77-154.24)	70.65 (32.42-108.89)	0.116
Qt 4° línea	136.92 (116.56-157.28)	42.58 (23.45-58.33)	0.033
Qt5° línea	134.05 (113.61-154.49)	27.21 (12.01-42.42)	0.005

Tabla 16. Análisis de sobrevida de acuerdo al haber recibido no distintas líneas de quimioterapia.

Análisis de supervivencia en el grupo de pacientes que recibió AD-TMO

De los 44 pacientes en etapa III, 34% (n=15) recibieron como tratamiento AD-TMO. En el análisis de supervivencia de la cohorte de acuerdo a si se brindó o no AD-TMO, se encontró diferencia (**Figura 10**). La indicación de esta intervención fue de consolidación o de salvamento.

El análisis de acuerdo a la indicación (**Figura 11**) mostró una tendencia a mejor sobrevida cuando este se realiza como consolidación con respecto a realizar el mismo como terapia de salvamento o no realizarlo. Sin embargo, no se encontró una significancia estadística (p=0.783). Con respecto a los tratamientos previos recibidos (**Figura 12**), se encontró que la respuesta al tratamiento de primera línea de quimioterapia (inicial) impactó la sobrevida de los pacientes de manera estadísticamente significativa (p≤ 0.022).

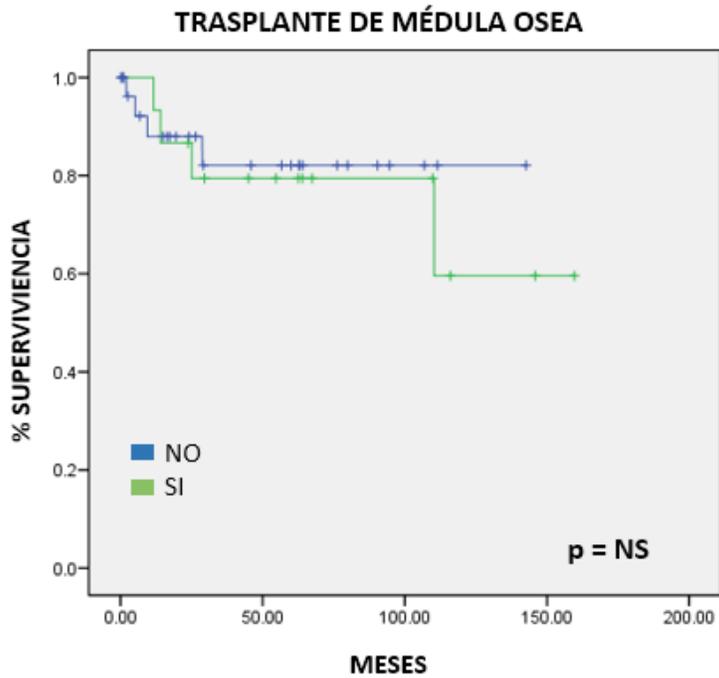


Figura 10. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia de los pacientes sometidos a AD-TMO de acuerdo a la indicación del mismo (comparación por prueba de Log-Rank).

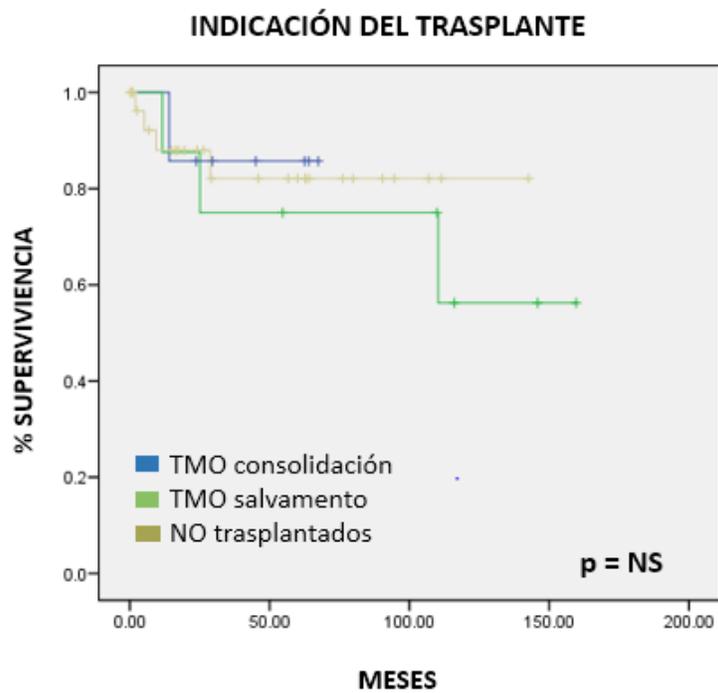


Figura 11. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia de los pacientes sometidos a AD-TMO de acuerdo a la indicación del mismo (comparación por prueba de Log-Rank).

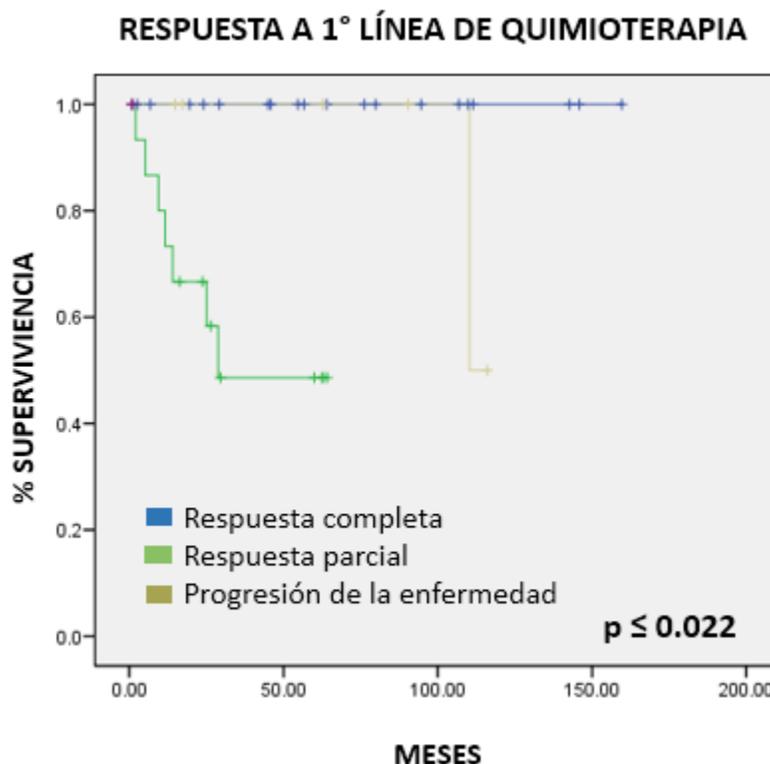


Figura 12. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia de los pacientes sometidos a AD-TMO de acuerdo a la respuesta inicial a la primera línea de quimioterapia (comparación por prueba de Log-Rank).

Análisis multivariado

En este análisis se incluyeron las variables significativas en el análisis univariado previo para enfermedad avanzada. Se encontró que tras ajustar por otros factores las variables que impactaron significativamente la supervivencia de los pacientes con enfermedad avanzada fueron: \geq a dos líneas de quimioterapia previas, respuesta vs progresión de la enfermedad con quimioterapia de segunda línea y metástasis hepáticas o a sistema nervioso central (**Tabla 17**).

Variable	Ausente Media SV (IC 95%) meses	Presente Media SV (IC 95%) meses	P
Qt 2° línea	138.37 (129.73-124.00)	88.64 (56.22-110.74)	0.049
Respuesta Qt 2° línea	148 (120.77-164.24)	65.65 (62.42-80.89)	0.039
Metástasis hepáticas	131.44 (110.83-152.05)	49.08 (2.15-95.99)	0.032
Metástasis a SNC	128.46 (107.61-149.30)	11.60 (11.6-11.6)	0.022

Tabla 17. Variables pronosticas en el análisis multivariado.

9.6 Análisis de mortalidad y atención paliativa.

En nuestra cohorte se encontraron 13 muertes, que corresponde al 10% de la población. Antes de la muerte los pacientes padecieron principalmente de disnea (n=10), dolor (n=4), sangrado (n=4) y convulsiones (n=3). Las intervenciones paliativas que fueron instauradas incluyeron: analgesia (n=6), transfusiones (n=6), control de disnea (n=6) y sedación (n=5).

Dos pacientes con etapa clínica I fallecieron. Un paciente falleció durante la vigilancia por causas no relacionadas a la neoplasia germina (rechazo de trasplante renal) y el otro por accidente. Tres pacientes fallecieron durante tratamiento de primera línea. La causa de muerte en estos casos fue síndrome de lisis tumoral y ninguno de estos pacientes recibió una intervención de servicio de cuidados paliativos. Ocho pacientes fallecieron con enfermedad platino resistente. Uno de ellos falleció por complicaciones quirúrgicas. Siete de ellos fallecieron con progresión de la enfermedad (mayoritariamente posterior a una tercera línea de tratamiento con quimioterapia). Ver **Tabla 18**.

MUERTES REGISTRADAS	N=13
Estado de la enfermedad	
- Vigilancia <i>N</i> (%)	2 (15.3%)
- Presentación <i>N</i> (%)	3 (23.07%)
- Progresión de la enfermedad <i>N</i> (%)	8 (61.53%)
Mortalidad por cáncer testicular	
- Si	11 (84.6%)
- Otras causas	2 (15.38%)

Tabla 18. Clasificación de las defunciones registradas de acuerdo al status de la enfermedad.

Las causas de muerte en esta población con progresión de la enfermedad fueron: sangrado (n=3), falla respiratoria (n=3) y choque séptico (n=1). El reconocimiento del requerimiento de cuidados paliativos ocurrió solo en 4 de los siete pacientes con enfermedad cisplatino resistente que tenían progresión de la enfermedad. Solo dos pacientes tuvieron una consulta de seguimiento con cuidados paliativos (además de la intervención inicial). La intervención de cuidados paliativos ocurrió en pacientes no considerados candidatos a un esquema de quimioterapia adicional. La incorporación de cuidados paliativos nunca ocurrió como un complemento al tratamiento oncológico (Tabla 19).

ENFERMEDAD PLATINO RESISTENTE	N=8
Escenario clínico al momento de la defunción	
- Candidato a resección de residual <i>N</i> (%)	1 (12.5%)
- Progresión de la enfermedad <i>N</i> (%)	7 (87.5%)
Causa de muerte	
- Complicaciones quirúrgicas	1 (12.5%)
- Sangrado	3 (37.5%)
- Falla respiratoria	3 (37.5%)
- Choque séptico	1 (12.5%)
Intervención del Servicio de Cuidados Paliativos	
- Referencia	4 (50%)
- Seguimiento	2 (25%)
- Incorporación conjunta con tratamiento oncológico	0 (0%)

Tabla 19. Incorporación de cuidados paliativos en paciente con enfermedad platino resistente.

DISCUSIÓN

La población estudiada constituye un grupo de mexicanos de la zona capitalina (82.6% residentes del Distrito Federal y del Estado de México) principalmente. El porcentaje de pacientes atendidos en nuestra institución de otras entidades federativas representó menos del 20% de la cohorte. La atención médica en nuestra nación se encuentra centralizada, y es posible que el subgrupo de pacientes altamente seleccionado con un sesgo de referencia [59].

Dentro de las características de presentación de nuestra cohorte fue notable un alto porcentaje de pacientes que cumplieron la definición de pérdida de peso significativa al diagnóstico. Este hallazgo pudiera ser reflejo del carácter sistémico de la enfermedad al momento del diagnóstico y correlaciona con el hecho que un alto porcentaje de los pacientes tuvieron enfermedad avanzada al diagnóstico. Dado que el INCMNSZ constituye un centro de referencia, [53] es posible que la mayor proporción de pacientes con enfermedad avanzada sea producto de un sesgo de referencia y una gran proporción de paciente con enfermedad localizada y/o regional reciban tratamiento en centros de primer y segundo nivel de atención.

A pesar de un mayor porcentaje de pacientes con etapa clínica III al esperado (entrado 33% vs esperado 5-12%), la supervivencia ajustada por etapa clínica e histología es como esperada y reportada internacionalmente [20]. Este trabajo acusa una cohorte de pacientes mexicanos atendidos en un centro de tercer nivel de referencia para este tipo de padecimientos y con la disponibilidad de varias especialidades quirúrgicas, apoyo de un departamento de hematología - oncología y un programa de trasplante de médula ósea. Por esta razón, los resultados no pueden ser generalizados, sin embargo, se pueden generar algunas hipótesis. El hecho de que las tasas de mortalidad alcanzadas en nuestra cohorte sean equiparadas a los estándares internacionales, orilla a pensar que el mal pronóstico reportado en pacientes mexicanos con cáncer testicular se deba a problemas en el acceso a sistemas de salud y no a una biología tumoral más agresiva en este sector.

Con respecto a la modalidad terapéutica en las distintas etapas clínicas hay varias observaciones. Como se comentó previamente las conductas a seguir tras el diagnóstico de un seminoma etapa clínica I incluyen observación, radioterapia o vigilancia. Más recientemente, los cánones internacionales han favorecido la vigilancia como la mejor estrategia [60]. En nuestro estudio la mayoría de la cohorte recibió quimioterapia adyuvante. Es probable que esta conducta responda a

la consideración de que la radioterapia es un tratamiento más tóxico y que no está fácilmente disponible en nuestro medio. Por otra parte, la falta de un programa de vigilancia con seguimiento pro-activo de los pacientes es probable que incline la tendencia a brindar un tratamiento adyuvante que reduzca la posibilidad de recurrencia en estos pacientes [61]. Interesantemente, para los tumores no-seminomatosos etapa clínica I, aunque tanto la disección retroperitoneal es una alternativa a la quimioterapia esta fue una modalidad de tratamiento poco utilizada.

Es de notar el manejo multidisciplinario que requirió el tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada, incluyendo apoyo de varias especialidades (urología, cirugía de tórax, cirugía de hígado, radioterapia, hematología y oncología) [62]. Con respecto a las variables pronósticas, como se ha reportado en otras series, la presencia de enfermedad visceral y falta de respuesta a tratamiento inicial (requerimiento de líneas adicionales de tratamiento) impactaron la supervivencia de los pacientes. Con respecto a la utilización de la modalidad de altas dosis de quimioterapia seguidas de trasplante de médula ósea en población de alto riesgo, en nuestra cohorte estas se administró tanto como consolidación a la primera línea de tratamiento o como salvamento. Si bien, el tamaño de la muestra limitada para encontrar diferencias estadísticamente significativas se encontró una tendencia a favor de las AD-TMO de consolidación.

Los oncólogos retrasan la intervención de cuidados paliativos. Es probable que este fenómeno esté relacionado a la expectativa de que estos pacientes puedan responder a quimioterapias de salvamento adicionales aún en el contexto de enfermedad resistente a platino. La incorporación oportuna de cuidados paliativos se ve enfatizada, en tanto que las principales causas de muerte, sangrado y falla respiratoria, pueden ser aliviadas con una adecuada intervención paliativa.

BIBLIOGRAFIA

1. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, Bray F. International variations and trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol* 2014; 65: 1095-1106.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer* 2010; 127: 2893-2917.
3. Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Giwercman A, Muller J. Carcinoma-In situ of the Testis - Possible Origin from Gonocytes and Precursor of All Types of Germ-Cell Tumors except Spermatocytoma. *International Journal of Andrology* 1987; 10: 19-&.
4. Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Pathogenesis of testicular carcinoma in situ and germ cell cancer: still more questions than answers. *Int J Androl* 2011; 34: e2-6.
5. Garner MJ, Turner MC, Ghadirian P, Krewski D. Epidemiology of testicular cancer: an overview. *Int J Cancer* 2005; 116: 331-339.
6. Cook MB, Akre O, Forman D et al. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer--experiences of the mother. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 1532-1542.
7. Cook MB, Akre O, Forman D et al. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer-experiences of the son. *International Journal of Epidemiology* 2010; 39: 1605-1618.
8. Znaor A, Bray F. Thirty year trends in testicular cancer mortality in Europe: gaps persist between the East and West. *Acta Oncol* 2012; 51: 956-958.
9. Bertuccio P, Malvezzi M, Chatenoud L et al. Testicular cancer mortality in the Americas, 1980-2003. *Cancer* 2007; 109: 776-779.
10. Geldmann J, Joppa LN, Burgess ND. Mapping Change in Human Pressure Globally on Land and within Protected Areas. *Conserv Biol* 2014.
11. Shah MN, Devesa SS, Zhu K, McGlynn KA. Trends in testicular germ cell tumours by ethnic group in the United States. *International Journal of Andrology* 2007; 30: 206-213.
12. Laveist TA. Beyond Dummy Variables and Sample Selection - What Health-Services Researchers Ought to Know About Race as a Variable. *Health Services Research* 1994; 29: 1-16.
13. Chaturvedi N, Mckeigue PM. Methods for Epidemiologic Surveys of Ethnic-Minority Groups. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1994; 48: 107-111.
14. Johnson TV, Hsiao W, Jani A, Master VA. Increased Mortality Among Hispanic Testis Cancer Patients Independent of Neighborhood Socioeconomic Status: A SEER Study. *Journal of Immigrant and Minority Health* 2011; 13: 818-824.
15. Albany C, Einhorn LH. Extragenital germ cell tumors: clinical presentation and management. *Current Opinion in Oncology* 2013; 25: 261-265.
16. Trama A, Mallone S, Nicolai N et al. Burden of testicular, paratesticular and extragenital germ cell tumours in Europe. *European Journal of Cancer* 2012; 48: 159-169.
17. Bokemeyer C, Schleucher N, Metzner B et al. First-line sequential high-dose VIP chemotherapy with autologous transplantation for patients with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumours: a prospective trial. *British Journal of Cancer* 2003; 89: 29-35.
18. Bridges B, Hussain A. Testicular germ cell tumors. *Current Opinion in Oncology* 2007; 19: 222-228.

19. Mead GM, Stenning SP, Cook P et al. International germ cell consensus classification: A prognostic factor-erased staging system for metastatic germ cell cancers. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15: 594-603.
20. Abern MR, Dude AM, Coogan CL. Marital status independently predicts testis cancer survival--an analysis of the SEER database. *Urol Oncol* 2012; 30: 487-493.
21. Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16: 2500-2504.
22. McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF et al. Ifosfamide- and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: Response and survival. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15: 2559-2563.
23. Fossa SD, Stenning SP, Gerl A et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *British Journal of Cancer* 1999; 80: 1392-1399.
24. Beyer J, Stenning S, Gerl A et al. High-dose versus conventional-dose chemotherapy as first-salvage treatment in patients with non-seminomatous germ-cell tumors: a matched-pair analysis. *Annals of Oncology* 2002; 13: 599-605.
25. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *New England Journal of Medicine* 2007; 357: 340-348.
26. Krege S, Beyer J, Souchon R et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: A report of the second meeting of the European germ cell cancer consensus group (EGCCCG): Part 1 (vol 53, pg 478, 2008). *European Urology* 2008; 54: 480-480.
27. van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24: 467-475.
28. Aparicio J, Maroto P, del Muro XG et al. Risk-Adapted Treatment in Clinical Stage I Testicular Seminoma: The Third Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: 4677-4681.
29. Oliver RTD, Mead GM, Rustin GJS et al. Randomized Trial of Carboplatin Versus Radiotherapy for Stage I Seminoma: Mature Results on Relapse and Contralateral Testis Cancer Rates in MRC TE19/EORTC 30982 Study (ISRCTN27163214). *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: 957-962.
30. Domont J, Massard C, Patrikidou A et al. A risk-adapted strategy of radiotherapy or cisplatin-based chemotherapy in stage II seminoma. *Urologic Oncology-Seminars and Original Investigations* 2013; 31: 697-705.
31. Garcia-del-Muro X, Maroto P, Guma J et al. Chemotherapy As an Alternative to Radiotherapy in the Treatment of Stage IIA and IIB Testicular Seminoma: A Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 5416-5421.
32. Keskin S, Ekenel M, Basaran M, Bavbek S. Surveillance results of patients with stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer. *Onkologie* 2011; 34: 173-176.
33. Oldenburg J, Fossa SD, Nuver J et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24: 125-132.
34. Williams SD, Birch R, Einhorn LH et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987; 316: 1435-1440.
35. Albers P, Albrecht W, Algaba F et al. EAU Guidelines on Testicular Cancer: 2011 Update. *European Urology* 2011; 60: 304-319.
36. Schrader M, Hartmann M, Krege S et al. Testicular germ cell cancer. Interdependence between guidelines and a second-opinion system. *Urologe* 2009; 48: 393-+.
37. Motzer RJ, Agarwal N, Beard C et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: testicular cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 672-693.

38. Connolly RM, McCaffrey JA. High-dose chemotherapy plus stem cell transplantation in advanced germ cell cancer: a review. *Eur Urol* 2009; 56: 57-64.
39. van As NJ, Gilbert DC, Money-Kyrle J et al. Evidence-based pragmatic guidelines for the follow-up of testicular cancer: optimising the detection of relapse. *British Journal of Cancer* 2008; 98: 1894-1902.
40. Houck W, Abonour R, Vance G, Einhorn LH. Secondary leukemias in refractory germ cell tumor patients undergoing autologous stem-cell transplantation using high-dose etoposide. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2155-2158.
41. Motzer RJ, Mazumdar M, Gulati SC et al. Phase II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1828-1835.
42. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 247-256.
43. Schmoll HJ, Beyer J. Prognostic factors in metastatic germ cell tumors. *Semin Oncol* 1998; 25: 174-185.
44. Beyer J, Kramar A, Mandanas R et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2638-2645.
45. Einhorn LH. Treatment of testicular cancer: a new and improved model. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1777-1781.
46. Rick O, Siegert W, Beyer J. Chemotherapy in patients with metastatic or relapsed germ-cell tumours. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 283-288.
47. Daugaard G. Management of poor-prognosis or relapsed germ-cell cancer. *BJU Int* 2009; 104: 1392-1397.
48. Calabro F, Albers P, Bokemeyer C et al. The contemporary role of chemotherapy for advanced testis cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012; 61: 1212-1221.
49. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R et al. Testicular non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v147-154.
50. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R et al. Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v140-146.
51. Niedner H, Christen R, Lin X et al. Identification of genes that mediate sensitivity to cisplatin. *Mol Pharmacol* 2001; 60: 1153-1160.
52. Oliver T, Tate T. The management of patients with incurable cancer. *Trans Med Soc Lond* 2008; 125: 39-46.
53. Ponce-De-Leon-Rosales S, Gabilondo-Navarro F, Rull-Rodrigo J, Lopez-Amor E. [The Salvador Zubiran National Institute of Medical Sciences and Nutrition]. *Rev Invest Clin* 2010; 62: 97-99.
54. Greer JA, Jackson VA, Meier DE, Temel JS. Early integration of palliative care services with standard oncology care for patients with advanced cancer. *Ca-a Cancer Journal for Clinicians* 2013; 63: 349-363.
55. Smith TJ, Temin S, Alesi ER et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: The Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30: 880-887.
56. Le BH, Mileskin L, Doan K et al. Acceptability of early integration of palliative care in patients with incurable lung cancer. *J Palliat Med* 2014; 17: 553-558.
57. Zimmermann S, Dziadziuszko R, Peters S. Indications and limitations of chemotherapy and targeted agents in non-small cell lung cancer brain metastases. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 716-722.

58. Peterman AH, Fitchett G, Brady MJ et al. Measuring spiritual well-being in people with cancer: the functional assessment of chronic illness therapy--Spiritual Well-being Scale (FACIT-Sp). *Ann Behav Med* 2002; 24: 49-58.
59. Foster PW, Ritchie AW, Jones DJ. Prospective analysis of scrotal pathology referrals - are referrals appropriate and accurate? *Ann R Coll Surg Engl* 2006; 88: 363-366.
60. Chung P, Warde P. Contemporary management of stage I and II seminoma. *Curr Urol Rep* 2013; 14: 525-533.
61. Arvold ND, Catalano PJ, Sweeney CJ et al. Barriers to the implementation of surveillance for stage I testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 383-389.
62. Schrader AJ, Ohlmann CH, Rossmanith S et al. Impact of evidence-based interdisciplinary guidelines on testis cancer management. *Cancer* 2006; 106: 313-319.