

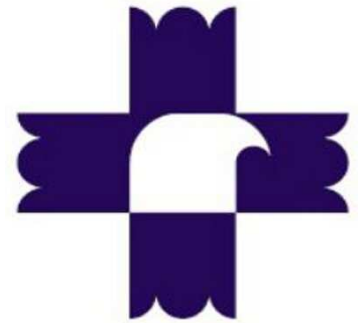
# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO



***TERATOMA TESTICULAR***

***EXPERIENCIA DE CINCO AÑOS EN LA UNIDAD DE ONCOLOGÍA DEL  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO***

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:

**CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

PRESENTA:

**DR. DANIEL ACOLHUA GARCÍA CORONA**

DIRECTOR DE TESIS:

**DR. LUIS RAMÓN DÍAZ RODRIGUEZ**

MÉXICO, D.F. JULIO 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**AVALADO POR:**

---

DR. ARTURO HERNÁNDEZ CUELLAR  
TÍTULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

---

DR. EDGAR ROMAN BASSAURE  
TÍTULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO

---

DR. LUIS RAMÓN DÍAZ RODRIGUEZ  
ASESOR DE TESIS

---

DR. DANIEL ACOLHUA GARCÍA CORONA  
TESISTA

## ÍNDICE

Introducción	5
Justificación	19
Planteamiento del problema	20
Hipótesis	21
Objetivos	22
Material y métodos:	23
Diseño estudio	
Universo	
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Criterios de eliminación	
Definición de variables	
Recolección de datos	
Análisis estadístico	
Riesgo de investigación	
Recursos	
Resultados	29
Discusión	38
Conclusiones	41
Bibliografía	42

## AGRADECIMIENTOS

*A mis pacientes por permitirme aprender de cada uno de ellos y ofrecerles lo mejor de mi capacidad profesional.*

*A mis maestros, quienes me enseñaron y capacitaron para ser un buen cirujano capaz de resolver cualquier eventualidad.*

*A toda mi familia, por su apoyo incondicional.*

*Pero sobre todo, quiero agradecer a Yazmín, Aline y Daniel por haber cursado la residencia a mi lado, apoyándome sin recatos ni miramientos e impulsándome a continuar esforzándome por conseguir mis objetivos a pesar de ser perjudicados con los métodos utilizados.*

*Gracias*

**TITULO:**

**TERAMOTA TESTICULAR. EXPERIENCIA DE 5 AÑOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**INTRODUCCIÓN:**

El cáncer testicular comprende un diverso grupo de neoplasias, la mayoría de ellos son tumores de las células germinales. Aproximadamente el 90% de los tumores de células germinales se originan en el testículo Y 10% son extragonadales; 1 a 2% de los casos se presentan como tumores bilaterales al momento del diagnóstico. <sup>(1)</sup>

El cáncer de testículo es el tumor sólido más común entre los 15 y 35 años de edad, con mayor incidencia en paciente de la tercera década de la vida para los tumores no seminomatosos y la cuarta década de la vida para tumores seminomatosos puros.

Representa entre el 1 – 1.5% de los canceres del hombre, y el 5 % de los tumores urológicos en general, con incidencia de 3 a 6 casos por 100 000 hombres al año en la población occidental. En adultos mayores de 50 años de edad, los tumores testiculares generalmente son secundarios a linfoma. <sup>(2)</sup>

El cáncer de testículo en México se presenta en una frecuencia de 110 mil casos nuevos al año y representa el 12 % de las defunciones. La morbimortalidad en hombres jóvenes de 25 a 35 años, se presenta como leucemia en un 18.7 % y tumor de testículo 13.3 %.

Dentro de las alteraciones genéticas de cáncer de testículo se ha descrito un marcador específico, un isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12 (12p), que también está presente en las neoplasias intratubulares de células germinales, así como alteración en el locus p53 en el 66 % de los casos. Es probable que una desregulación del programa pluripotencial de células germinativas fetales, sea responsable del desarrollo de la neoplasia intraepitelial testicular y la neoplasia de celular germinales. En la progresión de seminoma y carcinoma embrionario existe superposición tal como se ha constatado mediante análisis de expresión en todo el genoma y detección del ARNm de alfafetoproteína y en algunos seminomas atípicos. <sup>(3)</sup>

La incidencia del cáncer testicular varia significativamente de acuerdo al área geográfica, siendo los países con mayor incidencia Escandinavia, Suiza y Alemania; mediana incidencia en Estados unidos y Reino Unido; Baja incidencia en África y Asia.

Antes de 1970, el cáncer de testículo representó el 11% del total de muertes por cáncer en hombre de 25 a 34 años de edad y tasa de sobrevivencia a cinco años de 64%. Actualmente se ha convertido en uno de los tumores más curables debido a los notables

avances terapéuticos. En 2014, se esperaba alrededor de 380 muertes por cáncer de testículo en los Estados Unidos, con incidencia aproximada de 8500 nuevos casos con menos de 400 muertes al año, con una tasa de supervivencia a cinco años de más del 95%.  
(1,2)

La evidencia epidemiológica sugiere que la incidencia de cáncer testicular ha ido en aumento en todo el mundo desde principios de 1900. Un estudio retrospectivo mostro un aumento de 3.5 veces la incidencia en 1990 comparado con 1950. El SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) del National Cancer Institute, evidenció un aumento en la incidencia global, entre 1973 – 1978, y 1994 – 1998; la incidencia de seminomas aumento en 62% y para los no seminomas en 24%. En Europa se encontró que la incidencia de tumores de células germinales, aumento de 1 – 6% por año, pero las tasas de mortalidad disminuyeron o se mantuvieron estables, siendo esto reflejo de las mejoras terapéuticas.

Los factores de incidencia de cáncer testicular no son claros. Se han propuesto una variedad de hipótesis incluyendo la exposición intrauterina de dietilestilbestrol (DES), exposiciones previas a virus u otros agentes ambientales y trauma testicular. Este aumento en la incidencia se ha observado más en hombres blancos siendo menos común en afroamericanos con incidencia estimada del 25% con respecto a los blancos. En una revisión de la incidencia de cáncer de testículo entre los hombre negros se demostró aumento a partir de 1988 duplicándose entre los periodos de 1988 – 1992 y de 1998 – 2001. La incidencia del seminoma se incrementó dos veces más que el no seminoma (124 frente a 64%). Las razones de este aumento en la incidencia son desconocidas.

Para la clasificación del cáncer de testículo en etapas clínicas que normaran la conducta terapéutica y el pronóstico de los pacientes se emplea el sistema propuesto por el American Joint Committee on Cancer, AJCC por sus sigla en inglés, que toma en cuenta las características del tumor (T), características de las metástasis a ganglios linfáticos (N) y las características de las metástasis a distancia (M). Además, en el caso del cáncer de testículo también se valora la categoría “S”, que hace referencia a las alteraciones en los marcadores tumorales (alfafetoproteína, gonadotropina coriónica humana y deshidrogenasa láctica) posterior a la orquiectomía radical. Y según a esto se pueden agrupar a los pacientes según su pronóstico en bueno, intermedio y malo en relación a la respuesta esperada al tratamiento sistémico.

El cáncer de testículo se divide en tumores de las células germinales y tumores de los cordones sexuales y el estroma testicular, según la clasificación anatomopatológica de la Organización Mundial de la Salud modificada en el 2004.

<b>TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES</b>
Seminoma
Puro
Seminoma con células sincitiotrofoblasticas
Seminoma espermatocítico
Seminoma espermatocítico con sarcoma
Tumores de células germinales no seminomatosos
Carcinoma embrionario
Teratoma
Tumor del saco vitelino
Coriocarcinoma
Tumor mixto de células germinales
<b>TUMORES DE LOS CONDONES SEXUALES Y EL ESTROMA</b>
Tumor de células de Sertoli
Rica en lípidos
Esclerosante
De Células grandes calcificante
Tumor de células de Leydig
Tumor de células de la granulosa
Adulto
Juvenil
Tumores mixtos
Tumores no clasificados

El cáncer de testículo lleva el nombre de acuerdo al tipo de célula que le dan origen, clasificándolos como seminomatosos en 40 a 70 %, no seminomatosos en 15 a 20 %, teratomas en 5 al 10%, coriocarcinomas en 1 % y carcinoembrionario en 15 a 20 %. Los seminomas puros representan más del 50% de todos los tumores malignos del testículo y en 20% de los tumores mixtos. La edad promedio de presentación es a los 40 años de edad y raros en paciente prepúberes. Los marcadores tumorales suelen ser normales en los tumores seminomatosos, aunque la fracción beta de la gonadotropina coriónica puede estar con elevación leve (<100U I/L) cuando se encuentra relacionado células del sincitiotrofoblasto. Los tumores no seminomatosos presentan mayor crecimiento y tienden a evolucionar con metástasis. <sup>(4)</sup>

Las características histológicas incluyen una proliferación clonal de células germinales neoplásicas que muestran límites citoplasmáticos bien definidos, núcleos prominentes y citoplasma claro secundario a la concentración de glucógeno intracitoplasmática.



Generalmente se describe como "huevo cocido". Las células tienden a ser menos cohesivas que en el carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino, o coriocarcinoma, todos los cuales son tumores epiteliales. Además, los linfocitos se ven casi invariablemente en asociación íntima con las células tumorales.

El diagnóstico diferencial de seminoma incluye linfoma, especialmente en tumores retroperitoneales, y en especial con carcinoma embrionario. La inmunohistoquímica es por lo general de gran ayuda en estas situaciones. La citoqueratina y CD30 son de utilidad para distinguir seminoma de carcinoma embrionario, ya que sólo este último debe ser positivo para estos marcadores.

Otros marcadores de inmunohistoquímica son los factores de transcripción OCT3 / 4 y NANOG, marcadores muy sensibles y específicos positivos tanto para carcinoma embrionario y seminoma pero negativos en el tumor del saco vitelino. Sox-2 es un factor de transcripción positivo en el carcinoma embrionario, mientras que es negativo para seminoma y tumor del saco vitelino. C-kit está presente en el seminoma, pero no en el tumor del saco vitelino y el carcinoma embrionario. AFP se utilizó para tumor del saco vitelino. Recientemente, se ha descrito un nuevo marcador de células madre, SALL4 se ha demostrado para teñir todos los subtipos de tumores de células germinales excepto teratoma y seminoma con alta sensibilidad y especificidad. SALL4 es especialmente útil para distinguir tumor del saco vitelino de otros subtipos. Los tumores del estroma testicular y los cordones sexuales son negativos para SALL4. El Glipicano-3 es otro inmunomarcador sensible para el tumor de saco vitelino pero con menor sensibilidad en comparación con SALL4. La tinción de gonadotropina coriónica humana es positiva en coriocarcinoma. Sin embargo, no es raro encontrar tumores de células gigantes sincitiotrofoblásticas GCH-positivo en los tumores seminomatosos, y su presencia tiende a correlacionarse con una concentración de en suero moderadamente elevada. GATA3 se utiliza normalmente como un biomarcador de cáncer de mama y carcinomas uroteliales. Sin embargo, se ha visto positividad de fuerte intensidad en coriocarcinoma, de débil a moderada intensidad en tumor del saco vitelino y en el tumor de células del sincitiotrofoblastos en ausencia de coriocarcinoma. El seminoma y carcinoma embrionario son negativos para GATA3. <sup>(5)</sup>

El carcinoma embrionario corresponde al 2% de los tumores de células germinales, pero es un componente histológico en aproximadamente el 85 por ciento de todos los tumores mixtos. La edad promedio de presentación es de aproximadamente 30 años, siendo poco frecuente en los varones prepúberes. Generalmente no produce alfafetoproteína. Pueden presentarse con una leve elevación en la concentración de fracción beta de la

gonadotropina coriónica humana sérica. Microscópicamente, carcinoma embrionario muestra diferenciación epitelial con grupos cohesivos y capas de células que son inmunohistoquímica positiva para citoqueratina. Las células generalmente muestran marcadas atipia citológica, y esto es a menudo útil para distinguirlos de los tumores del saco vitelino. Existen varios patrones arquitectónicos, incluyendo glandular, papilar y sólido. Ninguna de estas distinciones es de importancia clínica. El diagnóstico diferencial es principalmente con el tumor de saco vitelino, que a menudo se asocia íntimamente con carcinoma embrionario, y, en ocasiones, con seminoma. CD30 es el marcador tradicionalmente utilizado para el diagnóstico de carcinoma embrionario, pero el uso de factores de transcripción y marcadores de células madre, OCT3 / 4, NANOG, SOX-2, y SALL4 son los inmunomarcadores más sensibles y específicos para carcinoma embrionario.

Los tumores del saco vitelino o tumores de senos endodérmicos son sinónimos y son los tumores más comunes en prepúberes, siendo poco frecuente en el adulto. Se presentan como componente de los tumores mixtos en 40% de los casos. Casi todos están acompañados por un aumento de suero AFP superior a 100 ng/ml. Además, el nivel de AFP se correlaciona con la extensión de la enfermedad. Concentraciones mayores a 1000 ng/ml a menudo se relacionan abundante actividad tumoral. El tumor del saco vitelino no produce gonadotropina coriónica humana. Son morfológicamente variables con una amplia variedad de patrones reconocidos microquístico, reticular, papilar, glandular, sólido y hepatoide. Los glóbulos de tipo hialino y los organismos Schiller-Duval son característico del tumor de saco vitelino, pero están presentes en una minoría de casos. El diagnóstico diferencial se realiza con carcinoma embrionario, seminoma o teratoma. El perfil de tinción más específica para el tumor de saco vitelino es la presencia de SALL4 y AFP, y una ausencia de OC 3/4, NANOG, y SOX-2. <sup>(6,7)</sup>

El coriocarcinoma es el tipo más agresivo de los tumores de células germinales. Presenta diseminación hematológica temprana por lo que muchos pacientes se presentan con enfermedad metastásica. El coriocarcinoma está presente como un elemento de los tumores mixtos en 10% de los casos, pero es raro en su forma pura. La edad promedio de presentación es un poco más joven que para otros tumores no seminomatosos y es raro o inexistente en el varón prepuberal. La concentración de la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana es mayor a 1000 UI/l. Los coriocarcinomas no producen alfafetoproteína. Se caracterizan por áreas de hemorragia y necrosis y la característica diagnóstica más importante es la asociación íntima de componentes del sincitiotrofoblastos y células del citotrofoblastos. La tinción inmunohistoquímica para gonadotropina coriónica es de utilidad limitada en coriocarcinomas. GATA3 se ha demostrado recientemente ser un inmunomarcador sensible para coriocarcinoma. Los

coriocarcinomas son negativos para OCT 3/4, NANOG, SOX-2, y c-kit, pero SALL4 se pueden expresar en los citotrofoblastos neoplásicas y negativo en sincitiotrofoblastos.

Los tumores testiculares suelen presentarse como un nódulo indoloro, percibido por el paciente o la pareja sexual. Aproximadamente 35 – 40% de los pacientes se quejan de un dolor sordo o sensación de pesadez en el abdomen inferior, zona perianal o el escroto; mientras que el dolor agudo es el síntoma de presentación en solo el 10%; el otro 10% la manifestación inicial es atribuible a la enfermedad metastásica. Aproximadamente el 5% se presentan con ginecomastia.

La presentación es diferente en los tumores de células de Leydig, que representan el 2% de los tumores testiculares, caracterizada por el exceso de estrógenos y testosterona reducida. Los tumores de celular Sertoli son aún menos comunes y también se presentan con síntomas con exceso de estrógenos.

Existen múltiples factores de riesgo conocidos para el desarrollo del carcinoma in situ al cáncer testicular invasor dentro de los que destacan la neoplasia intratubular de células germinales (carcinoma testicular in situ), siendo esta una condición premaligna encontrada en 0.4 – 1.1% de los hombres sometidos a biopsia testicular por infertilidad pero menos común en la población en general. La neoplasia intratubular de células germinales de tipo no clasificado se encuentra en el tejido testicular adyacente a los tumores de células germinales en el 90% de los casos. También se observa en todos los grupos de pacientes en riesgo de cáncer testicular incluyendo criptorquidea (5%); cáncer testicular previo (5%) y la insensibilidad de andrógenos. De no ser tratada tienen riesgo de progresión a malignidad del 50 % a 5 años.

Los hombres con criptorquidea tienen riesgo mayor de cáncer testicular especialmente si el testículo se encuentra en el abdomen a diferencia del atrapamiento inguinal, estando presentes en el 10% de los casos, lo que sugiere que la mala posición testicular sola no explique el aumento del riesgo de cáncer testicular. Si la criptorquidia no se reporta antes de la pubertad el riesgo de cáncer testicular se duplica.

La incidencia de tumor de células germinales parece aumentar en los hombres con antecedentes de hipospadias, con un riesgo relativo de 2.13 (IC 95%: 1.26 a 3.61).

Un pequeño porcentaje de hombres con cáncer testicular tendrá un segundo cáncer de testículo ya sea en la presentación o un cáncer metacrónico. En un estudio del SEER 175 pacientes de 29515 tenían cáncer contralateral sincrónico (0.6%), el riesgo acumulado de un cáncer contralateral fue de 1.9%. Los varones infértiles tienen alto riesgo de desarrollar cáncer de testículo.

Los hombres con tumores de células germinales extragonadales están en riesgo de desarrollar neoplasia intratubular de células germinales no clasificada y tumores invasivos. El riesgo es más marcado en pacientes con actividad retroperitoneal, que con enfermedad mediastínica, y la histología no seminomatosa.

Aproximadamente 1 – 3% de los hombres afectados tienen antecedentes familiares de la enfermedad lo que sugiere una predisposición hereditaria. El mayor factor de riesgo para cáncer de testículo es la herencia, con aumento del riesgo relativo de 6 a 10 veces en los hermanos o hijos de un hombre con cáncer testicular. La anticipación genética puede ocurrir en los casos de cáncer testicular hereditario, en los que la edad de aparición de la enfermedad en el hijo es antes que en el padre. Los factores genéticos responsables del cáncer testicular familiar no han sido identificados, pero se ha visto relación con la herencia ligada al cromosoma X, en el posible locus Xq27, siendo también responsable de las alteraciones en el descenso testicular. El isocromosoma 12p está presente en 70 – 80% de los pacientes con tumor de células germinales. Sin embargo su papel en los casos hereditarios no está definido.

La infección por VIH aumenta la incidencia de tumor de celular germinales en particular los seminomas. En el SIDA cohort study la tasa de seminoma fue 21 veces mayor en los pacientes VIH positivos en comparación con la población general.

La relación entre microlitiasis y cáncer testicular es controvertida pero se ha encontrado relación con la incidencia de tumor de células germinales, o neoplasia intratubular con un riesgo relativo de 8.5 (IC 95%: 4.5 a 16.1), en comparación con aquellos en los que la microlitiasis estaba ausente. Sin embargo la utilidad de esta observación es limitada ya que la frecuencia relativamente alta de microlitiasis en hombres jóvenes sanos, se opone al uso de este hallazgo como una herramienta de detección para cáncer testicular. Por otra parte la incidencia de microlitiasis parece ser mayor cuando se utilizan equipos más sensibles.

Los individuos con síndrome de insensibilidad a los andrógenos o disgenesia gonadal mixta están en alto riesgo de neoplasia intratubular de celular germinales no clasificada y tumores invasivos en gónadas criptorquidias.

Dentro de los síndromes hereditarios asociados a cáncer testicular, se encuentra el síndrome de Down y el síndrome de Klinefelter estando este último asociado a tumores extragonadales mediastínicos.

Algunos estudios de casos y controles sugieren que el aumento de la exposición a compuestos estrogénicos en el útero aumentan el riesgo de cáncer de testículo en 4.9 veces. Sin embargo no se observó la misma asociación en los niños menores de 15 años

con tumores malignos. El papel del dietilestilbestrol en la génesis de cáncer de testículo ha sido de controversia. Los hijos de madres expuestas a DES o estrógenos orales durante el embarazo han presentado mayor incidencia de criptorquidea y los informes anecdóticos han vinculado la exposición al DES con cáncer de testículo. En estudios recientes con mayor rigor científico no han podido probar dicha relación pero no han excluido definitivamente una relación epidemiológica. Apoyando el papel de la influencia hormonal intrauterina con el cáncer de testículo, existe evidencia de que el aumento de los niveles sanguíneos de plaguicidas organoclorados, pueden contribuir al riesgo de desarrollar cáncer de testículo, ya que estos pesticidas se unen a los receptores de estrógeno y la exposición intrauterina o temprana en la vida aumentan el riesgo de cáncer de testículo.

Se ha mencionado la relación entre la vasectomía y cáncer de testículo aumentando la incidencia de este último, sin embargo los datos no apoyan una asociación entre la vasectomía y cáncer testicular.

Los hombres con síndrome de Peutz Jeghers tienen una mayor incidencia de tumores testiculares de células de Sertoli hormonalmente activos, se presentan con ginecomastia, crecimiento rápido, edad ósea avanzada y niveles elevados de estradiol. Este subtipo histológico también se produce con mayor frecuencia en pacientes con complejo de Carney.

Se ha observado una asociación moderada entre el riesgo de cáncer testicular y el alto consumo de grasa saturada, colesterol y productos lácteos. Existe una correlación positiva significativa entre el colesterol sérico y la incidencia de cáncer testicular con un Hazard ratio de 4.5 (IC 95%: 1.3 a 16.2) para la categoría más alta de colesterol ( $\geq 7$  mmol/l [270 mg/dl]) en comparación con el nivel más bajo ( $< 5.7$  mmol/l [220 mg/dl]). A pesar de estos datos la relación entre colesterol sérico y el riesgo de cáncer testicular sigue siendo incierto.

Los tumores de células germinales crecen únicamente en testículo y ocasionalmente surgen en forma primaria en retroperitoneo, mediastino anterior y glándula pineal. La presencia de una tumoración sólida testicular es patognomónica de cáncer de testículo. La ginecomastia es frecuente en cáncer de testículo no seminomatosos, ocasionalmente el cuadro parece corresponder con orquiepididimitis. Más del 30 % de pacientes con cáncer testicular no seminomatosos tendrán recurrencia retroperitoneal, 12 % al año y 6 % al tercer año. El 60 % de las recurrencias al retroperitoneo, se consideran por tumores no seminomatosos de bajo riesgo (enfermedad oculta).

El ultrasonido tiene una sensibilidad del 98 al 100 % para el diagnóstico de cáncer de testículo, por lo que en todos los pacientes jóvenes con tumor retroperitoneal se debe

realizar ultrasonido testicular. La tomografía en fase contrastada indicada para valorar extensión y actividad metastásica. La resonancia magnética tiene una sensibilidad 100 %, especificidad del 95 al 100 %, puede ayudar a diferenciar tumores seminomatosos de seminomatosos, el inconveniente es el alto costo.

El teratoma es un tumor que contiene células de las tres capas germinales (ectodermo, endodermo y mesodermo) siendo clasificados por el grado de diferenciación de estos tejidos en maduros e inmaduros. Los teratomas puros se pueden subdividir según el desarrollo sexual de los pacientes en prepuberal y postpuberal, siendo su biología tumoral significativamente diferente en cada caso. El teratoma prepuberal usualmente sigue un curso benigno, siendo tratados exitosamente con orquiectomía, no presentan recurrencia ni metástasis. El teratoma postpuberal es considerado como maligno capaz de presentar metástasis, con posibilidad de presentar elementos maduros e inmaduros. Se caracteriza por pobre sensibilidad a la quimioterapia. <sup>(8)</sup>

Estos tumores aparecen a cualquier edad, con una media de presentación de 29 años. Se ha descrito una asociación con criptorquidia ipsilateral en 7% de los casos. En la infancia se presentan como la segunda neoplasia más común precedida por el tumor del saco vitelino y representa del 20 al 30% de los tumores testiculares en la infancia, y en general se considera una lesión benigna. En el adulto corresponde del 2.7 al 3% de los tumores testiculares. La variante pura es más frecuente en la infancia e infrecuente en la edad adulta. El teratoma puro testicular se presenta en etapas iniciales en el 44-79% de los pacientes. En un 20-56% de los pacientes se presenta en etapas clínicamente avanzadas con metástasis. Sin embargo otros autores estiman que la incidencia de enfermedad avanzada al inicio del diagnóstico es de hasta el 60%. La incidencia de metástasis retroperitoneales en pacientes con enfermedad en etapa clínica I es aproximadamente del 30%, y puede aumentar hasta el 75% en pacientes con enfermedad en etapa clínica IIA. Incluso en pacientes adecuadamente seleccionados con teratoma testicular puro, aproximadamente el 20% de ellos tendrá una recurrencia durante el seguimiento, siendo el retroperitoneo la localización más frecuente de la recurrencia, seguido de los pulmones o la elevación aislada de los marcadores tumorales séricos.

De acuerdo a la edad, podemos dividir en dos grupos al teratoma testicular: Prepuberal y postpuberal. Los teratomas en testículos prepuberales tienen, en general, un comportamiento benigno, a diferencia de los teratomas en testículos postpuberales que, independientemente del grado de madurez, se comportan como neoplasias malignas. Los teratomas testiculares malignos tienen una tasa de metástasis mayor al 20%.

La presentación clínica de los teratomas es similar a otros tumores del testículo, siendo una tumoración sólida en la bolsa escrotal la principal manifestación clínica, la cual se

acompaña de dolor de moderado a intenso proporcional al volumen de la tumoración. Una característica clínica que diferencia a los teratomas del resto de los tumores testiculares es el rápido crecimiento y gran vascularidad. Puede estar asociado con hidrocele.

Tanto los teratomas maduros como inmaduros se asocian generalmente con marcadores tumorales normales, pero en algunas ocasiones pueden presentar una discreta elevación de la alfa fetoproteína. En la evaluación ecográfica se presentan con apariencia de áreas quísticas con septos y áreas sólidas. También se asocian frecuentemente con calcificaciones. La exploración abdominal y torácica se debe realizar con tomografía axial computada y no existe evidencia de utilidad diagnóstica para el uso de la tomografía por emisión de positrones.

Los teratomas testiculares en pacientes prepuberales son diploides y frecuentemente carecen de desequilibrios cromosomales y no expresan la formación del isocromosoma (i(12p)). En contraste, los teratomas en pacientes pospuberales son de tipo mixto hipotriploides y son asociados con anormalidades cromosomales. Una característica genética de los tumores de células germinales es la adquisición y sobreexpresión de la secuencia 12p. La ganancia de uno o más de estos genes en 12p es crucial en el desarrollo de los tumores de células germinales. Otras alteraciones genéticas descritas en el 25% de estos tumores incluyen la pérdida parcial del cromosoma 13, particularmente q31; la ganancia del cromosoma 7, particularmente q11; en el cromosoma 8 y el cromosoma X.<sup>(9)</sup>

Se reconocen cuatro subtipos de teratoma testicular según su composición histológica: 1) Maduros: Corresponden del 5 al 10% y están constituidos exclusivamente por tejidos somáticos maduros bien diferenciados. Típicamente contienen estructuras derivadas de las tres hojas germinales. A pesar de que su apariencia histológica recuerda a los tejidos adultos, con frecuencia se encuentra aumento de la celularidad, ligera a moderada atipia citológica, con aneuploidia y ocasional actividad mitótica tanto en los tejidos mesenquimales como en los epiteliales, pero estos cambios no justifican su categorización como inmaduros; 2) Inmaduros: Corresponden del 20 al 30% del total de casos. Su inmadurez viene determinada por la presencia de tejidos que no pueden ser reconocidos como elementos adultos normales. Contienen elementos incompletamente diferenciados o embrionarios, además de cantidades variables de elementos maduros. Son componentes frecuentes los elementos neuroectodérmicos fetales, glándulas mucosas embrionarias, cartílago y elementos mesenquimales inmaduros. Las mitosis pueden ser muy numerosas; 3) Con áreas malignas: Son teratomas, generalmente inmaduros en adultos, que se caracterizan por el sobrecrecimiento de una segunda neoplasia maligna de

células no germinales, esto es un sarcoma (rabdomyosarcoma, condrosarcomas), un carcinoma (adenocarcinoma y carcinoma epidermoide) o ambos. La presencia de este componente maligno en un teratoma en el testículo no altera el pronóstico del paciente, pero si las metástasis contienen carcinoma o sarcoma derivado del teratoma, el pronóstico es infausto; 4) Variantes monodérmicas: a) Carcinoides: Son tumores raros con incidencia de 0.17%. Presentan las mismas características que los tumores carcinoides de otras localizaciones. Tres cuartas partes aparecen de forma testicular pura; el resto en el seno de teratomas. La mayoría tienen comportamiento benigno, apareciendo metástasis en menos del 10% de los casos, b) Tumor Neuroectodérmico Primitivo (PNET): Extremadamente rara su presencia de forma pura, siendo la mayoría un mínimo componente de tumores germinales mixtos y c) Otros teratomas monodérmicos. <sup>(10)</sup>

Los teratomas postpuberales maduros tienen el mismo aspecto macroscópico que el resto de los tumores testiculares sólidos y microscópicamente tienen una disposición desordenada y muestran atipia citológica. Presentan atrofia testicular y ausencia de espermatogénesis. Los túbulos seminíferos adyacentes con frecuencia muestran carcinoma in situ o neoplasia intratubular de células germinales hasta en el 90% de los casos, que se asocia a mayor potencial maligno, mientras que los teratomas prepuberiles raramente presentan esta asociación. La presencia del teratoma en los tumores germinales mixtos se puede explicar por la presencia de la neoplasia intratubular de células germinales que pueden diferenciarse en células no teratomatosas antes de la formación de elementos teratomatosos. Esto explica la asociación entre neoplasia intratubular de células germinales vista en los teratomas puros así como las metástasis de los tipos celulares no teratomatosos. <sup>(11)</sup>

La característica histológica de inmadurez de un teratoma hace referencia a la semejanza de los tejidos que contiene con tejidos fetales o embrionarios, en particular con la aparición de tejido neuroepitelial. Sin embargo, algunos patólogos consideran que no debe existir distinción entre maduro e inmaduro, ya que presentan las mismas alteraciones genéticas y comportamiento biológico tanto en poblaciones pre y postpuberales. El tumor neuroectodérmico primitivo se diagnostica con la presencia de un crecimiento excesivo de los elementos neurales inmaduros en los teratomas. Cuando se presentan en forma metastásica son resistentes a la quimioterapia y están asociados con una alta tasa de mortalidad, por lo que se considera que la presencia de este elemento en los teratomas es un factor pronóstico negativo. <sup>(12,13)</sup>

Tanto los teratomas maduros como inmaduros pueden sufrir malignización hacia carcinoma o sarcoma, con posibilidad de invasión vascular asociada. Poseen potencial para producir metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales o sistémicamente en



otros órganos. Las metástasis pueden contener tanto elementos teratomatosos como no teratomatosos. Debido a su apariencia histológica benigna se le considera un tumor testicular germinal no seminomatoso de baja agresividad. De hecho, la presencia de componente teratomatoso en el seno de una tumoración testicular germinal mixta no seminomatosa, especialmente si ésta supera el 50%, confiere una menor incidencia de afectación metastásica. El teratoma, aunque es histológicamente benigno, tiene un potencial biológico variado. La capacidad del teratoma de presentar crecimiento agresivo local, diseminación a distancia y transformación en una neoplasia maligna somática pone de relieve la imprevisibilidad de este tumor. Por todo ello debe considerarse como una tumoración maligna. <sup>(11)</sup>

El comportamiento biológico de los teratomas es muy variable dependiendo del estado puberal de los testículos; en testículo postpuberal los teratomas puros se consideran lesiones benignas incluso cuando son histológicamente inmaduros. Este comportamiento ha llevado a algunos investigadores a recomendar una enucleación del tumor para preservar los testículos en lugar de la orquiectomía. Sin embargo este tratamiento conservador no es una opción para un teratoma testicular postpuberal.

El mecanismo exacto en las metástasis en un teratoma puro sigue siendo controvertido. La teoría más aceptada refiere que las células madres indiferenciadas dentro del tumor primario se diferencian y producen metástasis dentro del teratoma adulto o en los tumores de células germinales indiferenciadas en el nuevo sitio. El tumor de células germinales primario sufre regresión y/o diferenciación a teratoma maduro. Por lo tanto representa una neoplasia diferenciada, que se forma a través de un proceso de maduración de los tipos más primitivos de los tumores de células germinales. Se cree que los teratomas puros con metástasis son tumores de células germinales mixtas en las que el componente no teratomatoso ha sido sometido a la regresión espontánea. En muchos de estos casos los pacientes presentan metástasis a distancia y posteriormente presentan evidencia de un tumor de células germinales involucionado.

El síndrome de teratoma creciente es una entidad que afecta a pacientes con tumores de células germinales no seminomatosos que se presentan con crecimiento de las lesiones tumorales metastásicas durante o después de la administración de la quimioterapia sistémica con normalización de los marcadores tumorales. Principalmente se presenta en el retroperitoneo, pero también se ha descrito en el pulmón, mediastino, ganglios linfáticos supraclaviculares, inguinales, antebrazo, mesenterio e hígado. Se han utilizado múltiples esquemas antitumorales desde monoterapia con actinomicina D o ciclofosfamida o en combinación, adriamicina, bleomicina etoposido, vinblastina, ciclofosfamida, clorambucilo, metrotexate, mostaza nitrogenada y cisplatino, incluso con

los esquemas convencionales BEP. La histología de estos tumores corresponde a un teratoma maduro sin componentes viables de tumores de células germinales. Su prevalencia es de 1.9 a 7.6% y debe sospecharse de esta entidad en pacientes con historia de tumor de células germinales no seminomatoso, aumento en el volumen de las lesiones metastásicas en el seguimiento radiológico seriado durante o después de la quimioterapia sistémica y normalización de los marcadores séricos o explicación fisiológica para la elevación anormal de marcadores. El diagnóstico se confirma por la presencia de teratoma maduro y la ausencia de células germinales malignos en el reporte definitivo de patología. La etiología no es clara, sin embargo existen tres teorías que tratan de explicar su origen; la primera explica que la quimioterapia destruye células malignas inmaduras, por lo que no afectaría a los elementos del teratoma maduro por tratarse de tejido histológicamente maduro. La segunda hace referencia a que la quimioterapia altera la cinética de las células hacia la transformación de una célula germinal maligna totipotencial hacia un teratoma maduro. La tercera propone una inherente y espontánea diferenciación de las células malignas en tejidos benignos, como se ha descrito en modelos animales. Esta última hipótesis implica que la quimioterapia prolonga el curso de la enfermedad, es decir, los pacientes viven el tiempo suficiente para permitir que se produzca la evolución espontánea. No existe un tratamiento eficaz para este tipo de tumores ya que no responden a quimioterapia ni a radioterapia por lo que la resección quirúrgica es el tratamiento de elección para este tipo de tumores. La tasa de supervivencia global a 5 años para los pacientes que se someten a cirugía es del 89%. Algunas series reportan recidivas hasta en el 54%. Además del riesgo de recurrencia existe la posibilidad de desarrollar tumores malignos secundarios después de la quimioterapia como la leucemia. <sup>(14)</sup>

El tratamiento del teratoma testicular en etapa temprana como el estándar para todos los tumores testiculares en los pacientes adultos es la orquiectomía radical por vía inguinal. Se han identificado metástasis a distancia entre el 20 al 30% de los pacientes en etapa clínica I en pacientes con diagnóstico de teratoma testicular puro tratados con disección de ganglios linfáticos retroperitoneales. Sin embargo, la disección retroperitoneal en etapa clínica I en pacientes con teratoma puro es controversial por lo que el manejo adyuvante a orquiectomía radical puede ser la vigilancia o la disección retroperitoneal ante la alta posibilidad de actividad metastásica. El componente teratomatoso de los tumores de células germinales es particularmente resistente a la quimioterapia, que es a menudo una opción de tratamiento adyuvante posterior a la disección ganglionar retroperitoneal para otros elementos viables de los tumores de células germinales no seminomatosos. <sup>(15)</sup>

Dos terceras partes de los pacientes con tumores de células germinales, incluyendo los teratomas, se presentan con enfermedad metastásica avanzada. En estos pacientes el

tratamiento y pronóstico están definidos por las guías de clasificación del consenso internacional de células germinales, IGCCCG por sus siglas en inglés, que se basan en 5202 casos de tumores no seminomatosos, donde, por consenso general, los pacientes con enfermedad avanzada se pueden manejar con quimioterapia excepto para la etapa clínica II sin elevación de marcadores tumorales. Este grupo puede ser tratado con disección ganglionar retroperitoneal o vigilancia. Si se opta por la vigilancia, esta debe ser muy estrecha y en caso de presentar crecimiento con marcadores tumorales negativos sugiere la presencia de un teratoma o malignización a otra estirpe histológica, estando indicada la disección retroperitoneal en estos casos. Pero en casos donde se presente elevación de los marcadores tumorales esta indicado administrar quimioterapia iniciando con el esquema BEP (bleomicina, etoposido y cisplatino), que es el esquema de primer elección según las guías del IGCCCG, presentando tasas de curación hasta de 98%.<sup>(16)</sup>

Los tumores de células germinales no seminomatosos no son sensibles a la radioterapia, estos tumores, incluyendo los teratomas maduros e inmaduros, son parte de un tumor germinal mixto, por lo tanto se requiere de quimioterapia para erradicar los tejidos quimiosensibles en combinación con la extirpación quirúrgica del tumor residual.

En todos los pacientes con enfermedad avanzada en etapa clínica III se debe basar su tratamiento en base al riesgo. En los pacientes de riesgo bajo, se requieren de al menos 3 ciclos de quimioterapia con esquema BEP. Al concluir la quimioterapia se debe reestadificar y si hay remisión completa, se debe diferir la resección quirúrgica.<sup>(17,18)</sup>

## **JUSTIFICACIÓN:**

En México, como en el resto del mundo, el cáncer de testículo afecta principalmente a hombres en edad reproductiva y económicamente activos por lo que toma relevancia el pronóstico de este grupo de pacientes. En los pacientes con cáncer de testículo con componente seminomatoso en general tienen un mal pronóstico por lo que es prioritario evaluar su evolución clínica, así como los resultados posteriores a la terapéutica con el fin de proporcionar una mejor sobrevida y por ende mejor calidad de vida.

Desafortunadamente los casos de cáncer testicular que se tratan en el Hospital General de México son casos avanzados, es decir, la mayoría se encuentran en etapas clínicas III lo que se traduce en peor pronóstico.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

El cáncer de testículo de tipo teratoma es, dentro de estos tumores, el de peor pronóstico teniendo una evolución errática y con pobre respuesta ante las opciones terapéuticas con las que contamos hoy en día. Se ha analizará cual ha sido la experiencia en nuestra unidad con este tipo de tumores.

## **HIPOTESIS:**

Si el teratoma es el tipo más agresivo de los tumores malignos del testículo entonces no existe diferencia entre el componente maduro e inmaduro.

### *Hipótesis alterna:*

Si el teratoma es el tipo más agresivo de los tumores malignos del testículo entonces los que presentan componente maduro son menos agresivos que los inmaduros.

### *Hipótesis nula:*

Si el teratoma es el tipo más agresivo de los tumores malignos del testículo entonces los que presentan componente inmaduro son menos agresivos que los maduros.

## **OBJETIVOS:**

### General:

Analizar cuál es la evolución de los diferentes tipos de teratomas en la unidad de oncología del Hospital General de México.

### Particular:

- Observar como se presentan los tumores testiculares de tipo teratoma como enfermedad local y regional
- Valorar la posibilidad de manejo conservador en etapas tempranas
- Valorar la respuesta ante la quimioterapia y la cirugía

## **MATERIAL Y MÉTODO:**

### DISEÑO DEL ESTUDIO:

El diseño del presente estudio tiene un enfoque cuantitativo y cualitativo de tipo descriptivo, retrospectivo y longitudinal.

### UNIVERSO:

Se incluyeron a todos los pacientes masculinos que se operaron por tumores testiculares o retroperitoneales con reporte histopatológico de teratoma, tanto maduro como inmaduro, o tumores germinales mixtos con componente teratomatoso en un periodo del 1° de Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2014, operados en la unidad de oncología del Hospital General de México.

### CRITERIOS:

#### *CRITERIOS DE INCLUSIÓN:*

- 1) Pacientes masculino de cualquier edad con diagnóstico de cáncer testicular con reporte histopatológico de teratoma, maduro o inmaduro, o tumor germinal mixto con componente seminomatoso.
- 2) Pacientes con expediente completo

#### *CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:*

- 1) Pacientes femeninos
- 2) Pacientes masculinos con diagnóstico de cáncer de testículo con reporte histopatológico diferente a teratoma o tumor germinal mixto sin componente seminomatoso
- 3) Pacientes con diagnóstico diferente a cáncer de testículo

#### *CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:*

- 1) Todos los pacientes que no cuenten con expediente completo



DEFINICIÓN DE VARIABLES:

*VARIABLE INDEPENDIENTE*

Se tomó como variable independiente la ministración de quimioterapia, cirugía y radioterapia.

*VARIABLES DEPENDIENTES*

<b>VARIABLE</b>	<b>CUALITATIVA</b>	<b>CUANTITATIVA</b>	<b>DEFINICION OPERACIONAL</b>
Teratoma maduro	X		Tumor que contiene componentes de las tres capas germinales (endodermo, ectodermo y mesodermo) tejidos bien diferenciados.
Teratoma inmaduro	X		Tumor indiferenciado que contiene componentes de las tres capas germinales (endodermo, ectodermo y mesodermo) en etapas embrionarias y/o fetales.
Tumor germinal mixto	X		Tumor de células germinales que contiene más de un componente histológico.
Alfa – fetoproteína (AFP)		X	Marcador tumoral: Glicoproteína empleada para el diagnóstico de tumores de células germinales y tumores hepáticos.  Normal 0 – 5 UI/ml
Deshidrogenasa láctica (DHL)		X	Marcador tumoral: Enzimático no específico, que se relaciona con la degradación celular.  Normal 105 – 333 UI/L
B- GCH		X	Marcador tumoral: Glicoproteína utilizada para diagnóstico de tumores

			germinales y del saco vitelino. Normal 0 – 3 UI/ml
Sitio de metástasis	X		Sitio o sitios donde se presenta la actividad metastásica. Se considerarán las afecciones retroperitoneales, mediastinales, hepáticas, pulmonares, cervicales y a sistema nervioso central.

**DEFINICIÓN CONCEPTUAL:**

**Criptorquidea:** Ausencia del testículo dentro del saco escrotal localizándose a lo largo del trayecto de descenso embriológico. Como factor de riesgo para cáncer de testículo se considera proporcional a la altura donde se localice el testículo, así como el tiempo al tratamiento.

**Disección retroperitoneal:** Resección de los ganglios linfáticos retroperitoneales a través de un abordaje abdominal anterior. Incluye a los ganglios intercavaoorticos, paraorticos, paracavales e iliacos.

**Metástasis:** Diseminación a distancia de una neoplasia del sitio primario. Estas pueden suceder por vía linfática, hematológica, por continuidad y contigüidad.

**Marcador tumoral:** Sustancias producidas por las células cancerosas u otras células del cuerpo como respuesta a la acción tumoral o a patología benignas

**Orquiectomía radical:** Resección del testículo con los elementos del cordón disecados hasta el anillo inguinal profundo, resecados a través de un abordaje inguinal.

**Quimioterapia:** Tratamiento médico sistémico que consiste en la aplicación de medicamentos solo o, generalmente, en grupos para el tratamiento de patologías neoplásicas.

**Recurrencia:** Actividad tumoral que ocurre posterior a recibir tratamiento radical por patología neoplásica con respuesta completa y ausencia de evidencia clínica, bioquímica o por imagen.

**Toxicidad:** Efectos adversos observados durante o posterior a la ministración del tratamiento de quimioterapia.

Periodo libre de enfermedad: Tiempo transcurrido sin evidencia de actividad tumoral clínica, bioquímica o por imagen posterior a la aplicación de algún tratamiento radical hasta la aparición de la recurrencia.

#### RECOLECCIÓN DE DATOS:

Los datos se recolectaran a partir de las libretas de programación quirúrgica de la unidad de tumores mixtos del servicio de oncología del Hospital General de México, de las cuales se obtendrá la fecha, nombre del paciente, edad, número de expediente, número de expediente de oncología, procedimiento quirúrgico. Posteriormente se llenará una base de datos en el programa Microsoft Excel 2010® (ANEXO 1).

#### ANALISIS ESTADÍSTICO:

Para describir la variable edad se utilizará una gráfica de barras dividida en lustros a partir de los 15 años de edad. Identificando el grupo etario de mayor prevalencia con color rojo. El reporte gráfico se realizará a partir de números enteros, mientras que la descripción se realizará en porcentajes.

Los tipos histológicos se representaran en una gráfica de pastel que dividirá los teratomas puros de los tumores germinales y a partir de esta, se realizaran dos graficas de barras para describir, en relación a porcentaje, el involucro de componente maduro e inmaduro o mixto en el caso del tumor germinal mixto.

Para la descripción gráfica del órgano afectado también se utilizará una gráfica de pastel con los valores determinados en porcentaje.

Se valorarán los antecedentes de riesgo para cáncer de testículo mediante la realización de una gráfica de barras, resaltando con color rojo el mayor factor de riesgo identificado en el presente trabajo.

El volumen testicular se determinará a partir del reporte ultrasonográfico, donde tomaremos en cuenta el eje longitudinal, eje transverso y el eje anteroposterior, multiplicado por la constante 0.523, según lo descrito por Rumack.<sup>(19)</sup>

Se realizará una gráfica de barras para ejemplificar la incidencia de las diferentes etapas clínicas encontradas en el estudio, resaltando con color rojo la de mayor incidencia. En cuanto a la descripción gráfica de los sitios de metástasis se utilizará una gráfica de pastel descrita a partir del número total de órganos afectados. Para determinar el volumen de las lesiones retroperitoneales se utilizará la misma

fórmula para la descripción del volumen testicular además de determinar el volumen máximo, mínimo y el promedio y expresado en centímetros cúbicos.

Se determinaran los marcadores tumorales: alfafetoproteína (AFP), fracción beta de la gonadotropina corionica humana (B-GCH) y deshidrogenasa láctica (DHL), tomando como rangos normales para AFP de 0 a 5 UI/ml, para la B-GCH 0 a 3 UI/ml y para DHL 105 – 333 UI/L, según los parámetros de referencia del Hospital General de México.

Se evaluará cuantos pacientes recibieron quimioterapia, cuantas líneas terapéuticas, número de ciclos, respuesta a los esquemas y toxicidad a la primer línea. Así como los pacientes que hayan recibido radioterapia, la zona radiada, la cantidad recibida y la respuesta a la misma.

Para valorar la sobrevida de los pacientes con teratoma testicular incluidos en la presente investigación se ocupará el método de Kaplan-Meier, realizando una grafica para la sobrevida general de nuestro universo de trabajo, otra para los teratomas maduros, otra para los teratomas inmaduros y otra para los tumores germinales mixtos con componente seminomatoso. Posteriormente se realizará la comparación de las mismas utilizando el la prueba de Mantel-Cox.

#### RIESGO DE LA INVESTIGACIÓN:

Al tratarse de una investigación retrospectiva que solo recogerá los datos de los expedientes clínicos, no se someterá a riesgo alguno a ninguna parte de la investigación, se considera un riesgo 1 según la Ley General de Salud, y por ende no es necesario de la firma de consentimientos informados para ser incluidos en el estudio.

#### RECURSOS:

La ejecución de la presente investigación corrió a cargo del investigador y con sus propios recursos tanto materiales como humanos.

#### MATERIALES:

- Expedientes de pacientes con cáncer de testículo con componente teratomatoso, operados en la unidad de

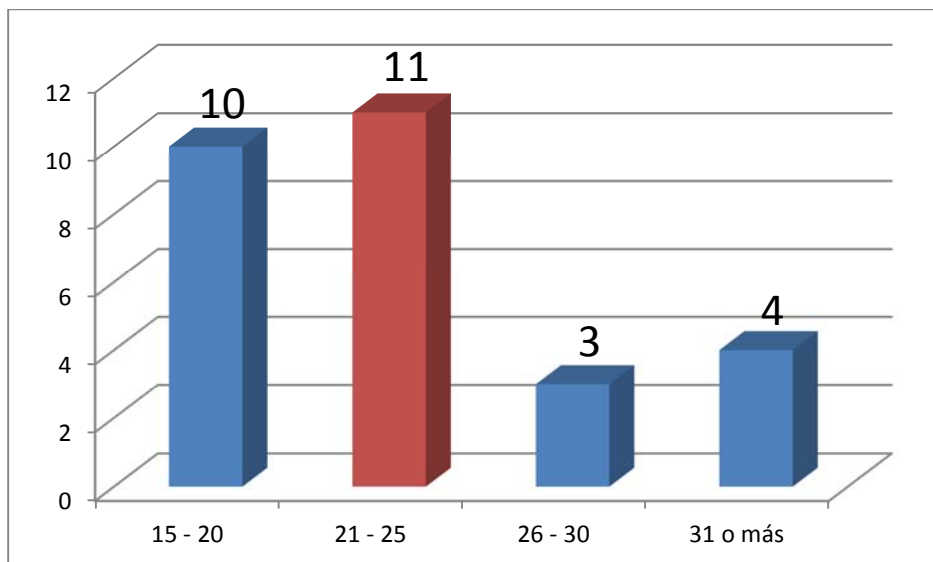
oncología del hospital General de México del 1° de Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2014.

- Una computadora personal y portátil
- Software de Microsoft Office 2010® (Word, Excel, Powerpoint)
- Software de IBM SPSS statistics 19®

## RESULTADOS:

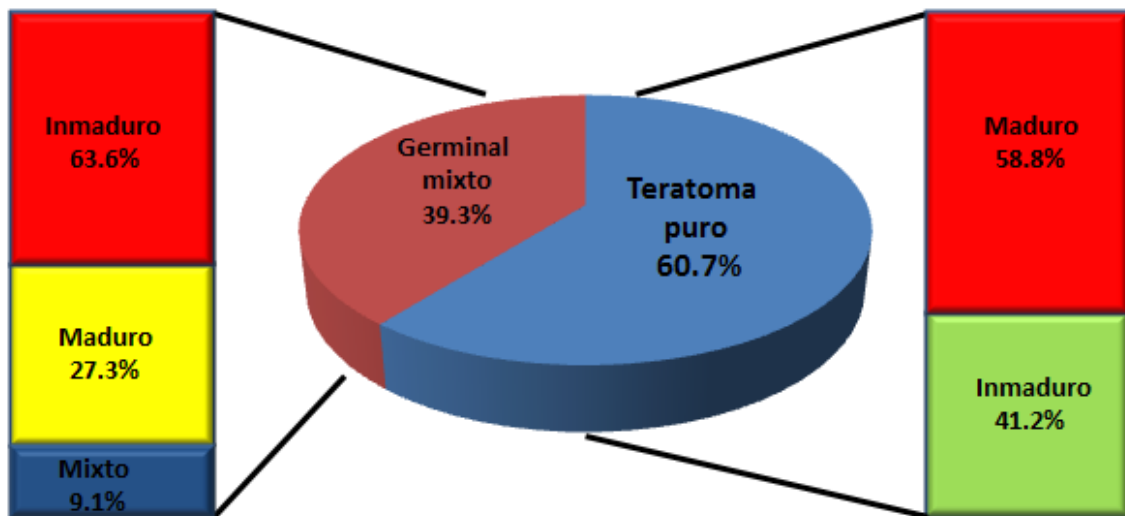
En el estudio se incluyeron 32 pacientes con diagnóstico de cáncer de testículo con subtipo histológico teratoma o tumores germinales mixtos con componente teratomatoso, de los cuales 4 se excluyeron por no contar con expediente para la inclusión al estudio.

Los tumores testiculares de tipo o componente teratomatoso se ubicaron entre los 15 y 35 años. Agrupando a los pacientes en lustros a partir de los 15 años se conformaron cuatro grupos etarios siendo el grupo de 21 a 25 años de edad el grupo más afectado con el 39.28% y el grupo menos afectado fue el de 26 a 30 años de edad, con el 10.71%.



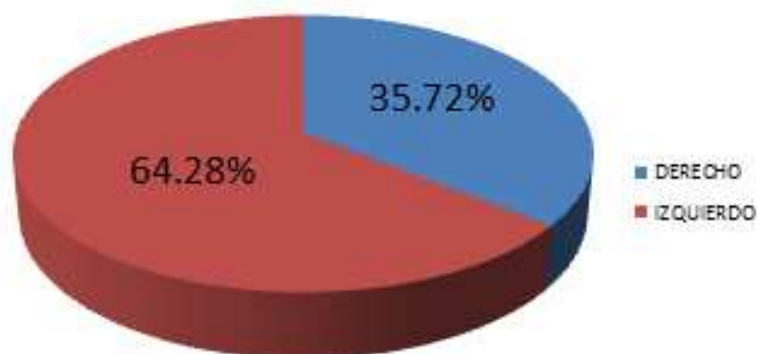
Gráfica 1. Incidencia de cáncer de testículo con componente teratomatoso según grupos etarios.

De los pacientes incluidos en el estudio, el diagnóstico histopatológico corresponde a teratoma puro 60.71%, mientras que el componente teratomatoso en un tumor germinal mixto se presentó en 39.29% de los pacientes. Dentro de los teratomas puros sobresalió el subtipo maduro en 10 casos a diferencia que en los tumores germinales mixtos donde sobresalió el teratoma maduro en 7 casos. Solo se presentó un caso de tumor germinal mixto con ambos componentes. El porcentaje mayor de componente maduro fue hasta 80% en un paciente y el inmaduro en 90% en 2 pacientes.



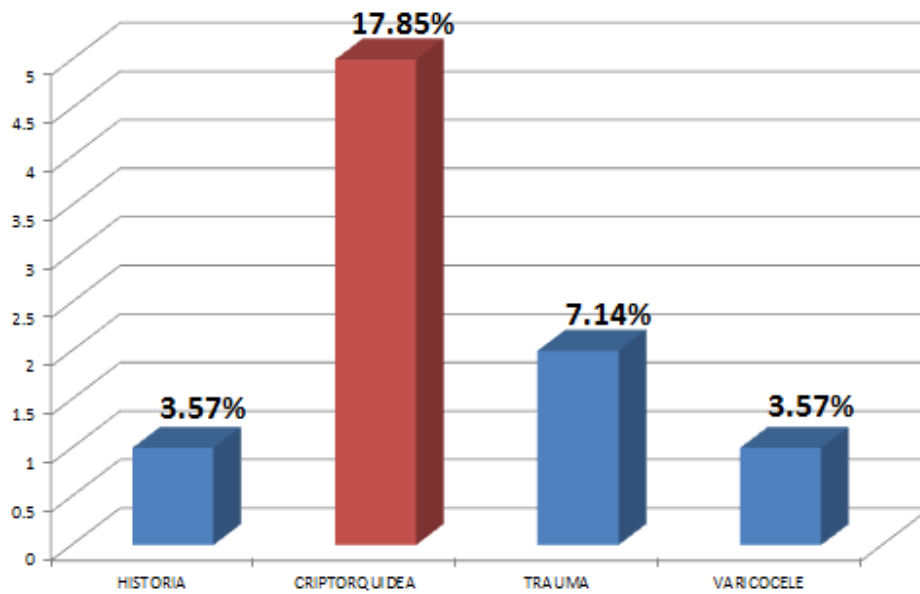
Grafica 2. Distribución histopatológica de teratomas testiculares

En cuanto al testículo más afectado se presentó con mayor frecuencia en lado izquierdo. En la presente investigación no se presentó algún caso de bilateralidad.



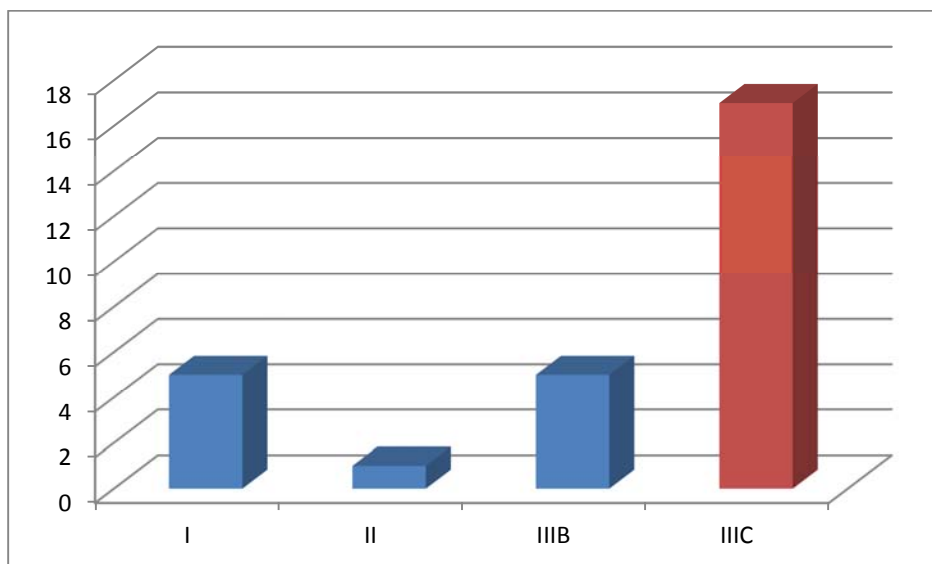
Grafica 3. Distribución del testículo afectado

Los antecedentes de importancia para el cáncer testicular no fue muy representativo estando presentes únicamente en 7 pacientes, siendo la criptorquidea el factor más relacionado, sin embargo también se relacionaron el trauma y el varicocele, siendo este último también relacionado con un caso de criptorquidea. Solo un paciente refirió historia familiar de cáncer testicular con un tío paterno afectado.



Grafica 4. Antecedentes de importancia en la génesis del cáncer testicular

De los 28 pacientes, el 60.71% se encontró en etapa clínica IIIC, siendo el sitio de mayor afección metastásica el retroperitoneo. Solo un paciente se encontró en etapa clínica II, lo que corresponde al 3.5% y en la etapa I y IIIB se encontraron el 17.85% respectivamente.



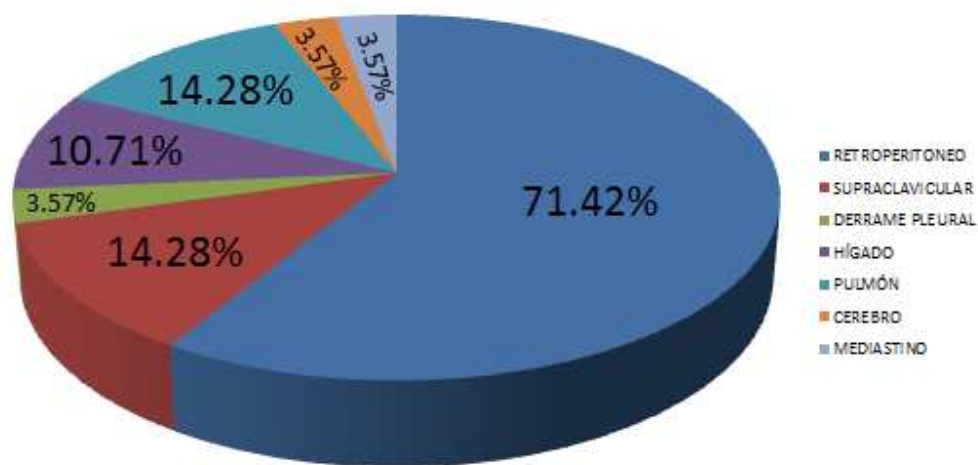
Grafica 5. Distribución de los casos en las diferentes etapas clínicas

Es importante destacar que los casos atendidos en el servicio de oncología del Hospital General de México se encuentran en etapas locorregionalmente avanzadas y



metastásicas, principalmente en retroperitoneo con grandes tumoraciones de hasta 2990.6 centímetros cúbicos con un volumen mínimo de 28.2 y máximo de 23183.9. En cuanto al volumen testicular medido por ultrasonografía, se encontró volumen mínimo de 1.56, máximo de 1047 y promedio de 207 centímetros cúbicos.

Las metástasis al momento del diagnóstico, como ya se mencionó anteriormente, se encontraron principalmente en el retroperitoneo con 71.2%, seguido del pulmón, el cuello y el hígado. Cabe resaltar que en 9 casos se presentó afección en más de un sitio y en 2 casos se presentó en tres sitios.



Grafica 6. Distribución de sitios de metástasis al momento del diagnóstico

Se valoraron las determinaciones de los marcadores séricos de forma pre y postoperatoria a la orquiectomía radical. Un paciente no contó con marcadores pre y postoperatorios ya que perdió seguimiento posterior a la orquiectomía radical. Otro paciente no contó con determinaciones preoperatorias. En los teratomas puros de tipo maduro, un paciente presentó elevación de la AFP preoperatoria y otro paciente presentó elevación de forma postoperatoria. Seis pacientes presentaron elevación de B-GCH preoperatoria, llegando a ser >200000, y cinco de forma postoperatoria, uno de estos elevó >10000. Cuatro pacientes presentaron elevación de la DHL de forma preoperatoria y uno de forma postoperatoria. Solo un paciente presentó elevación de los 3 marcadores posterior al acto quirúrgico. En lo que respecta al teratoma maduro, todos los pacientes, en las cuantificaciones preoperatorias, presentaron elevación de AFP, DHL y 3 pacientes elevaron B-GCH. Postoperatorio solo 3 presentaron elevación de AFP, ninguno de GCH y solo uno elevó la DHL. En lo que respecta a los tumores germinales mixtos con componente teratomatoso, la AFP se elevó en todos los casos de forma preoperatoria y 7

postoperatorios. Siete elevaron GCH preoperatoria y solo 5 postoperatorio. 4 pacientes elevaron DHL preoperatorio y 3 en el postoperatorio.

Referente al tratamiento con quimioterapia; 4 pacientes no fueron candidatos a adyuvancia con quimioterapia al tratarse de etapa clínica I sin factores de riesgo, de los cuales 1 presentó actividad tumoral retroperitoneal a los 6 meses de la orquiectomía radical, por lo que recibió adyuvancia con esquema BEP. Un paciente no recibió adyuvancia por perder seguimiento posterior a orquiectomía. El 82.14% del total de pacientes recibieron adyuvancia con quimioterapia. Todos iniciaron con esquema BEP entre 3 y 5 ciclos. De ellos, el 42.85% requirieron de segunda línea de quimioterapia por presentar persistencia de la actividad metastásica y 7.14% por contar con elevación de marcadores tumorales. Un paciente con diagnóstico de teratoma maduro y otro con diagnóstico de germinal mixto con componente de teratoma maduro fueron los que persistieron con elevación de los marcadores. 2 paciente presentaron adecuada respuesta al primer esquema de quimioterapia y actualmente se encuentran en seguimiento sin datos de actividad tumoral ni alteraciones bioquímicas. 3 paciente perdieron vigilancia posterior a primera línea de quimioterapia. De los pacientes que recibieron segunda línea de quimioterapia, uno recibió esquema VeIP, nueve recibieron esquema TIP y 2 recibieron esquema VIP, recibiendo entre 3 y 4 ciclos. Dos pacientes recibieron 1 y 2 ciclos respectivamente y se cambiaron a tercer línea por presentar progresión de la enfermedad. Otros 2 pacientes completaron esquema de 2a línea, sin embargo presentaron progresión que ameritó tercer línea de quimioterapia. Cinco pacientes presentaron adecuada respuesta a la quimioterapia de 2a línea y fueron candidatos a detumorización reportando necrosis en 4 casos y 1 caso con tumor viable.

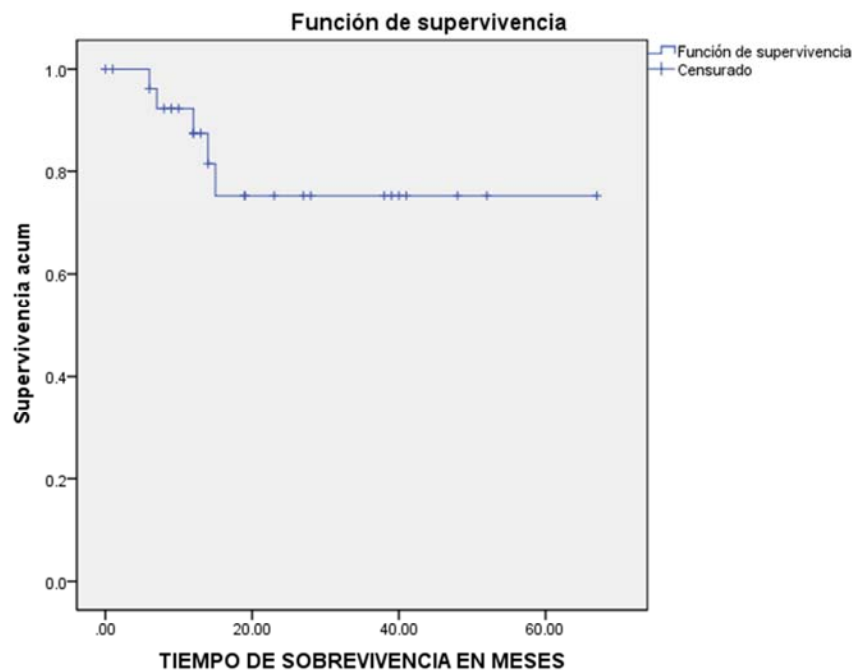
El 70% de los pacientes presentó hematotoxicidad caracterizada por neutropenia grado 4, mientras que el 10% presentó toxicidad leve. En cuanto a la toxicidad gastrointestinal, esta se vio expresada en el 100% de los pacientes en algún momento de la ministración de la quimioterapia, caracterizándose por náusea u vómito. En un caso se documentó diarrea y deshidratación. En 18 casos se encontró tanto toxicidad hematológica como gastrointestinal. Cabe mencionar que todos los pacientes que presentaron toxicidad a la quimioterapia mejoraron con el tratamiento médico pudiendo concluir con su esquema preestablecido.

En lo que respecta a disección ganglionar retroperitoneal, ocho pacientes fueron candidatos a cirugía para detumorización posterior a primera línea de quimioterapia. El 62.5% de ellos presentan adecuada respuesta al posterior al procedimiento sin embargo 2 de ellos perdieron seguimiento. El resto continúa en vigilancia sin datos de actividad tumoral ni elevación de marcadores tumorales.

Solo cuatro pacientes fueron candidatos a recibir 3er línea de quimioterapia. 1 recibió esquema CISCA, otro esquema TIP, otro VIP y otro GEMOX, sin embargo estos pacientes persisten con actividad tumoral hasta última valoración y 3 de ellos perdieron seguimiento.

Solo un paciente fue candidato a recibir manejo adyuvante con radioterapia por presentar actividad metastásica en sistema nervioso central, por lo que recibió tratamiento a holocráneo, sin embargo no concluyó tratamiento recibiendo únicamente 3 fracciones de 10 programadas.

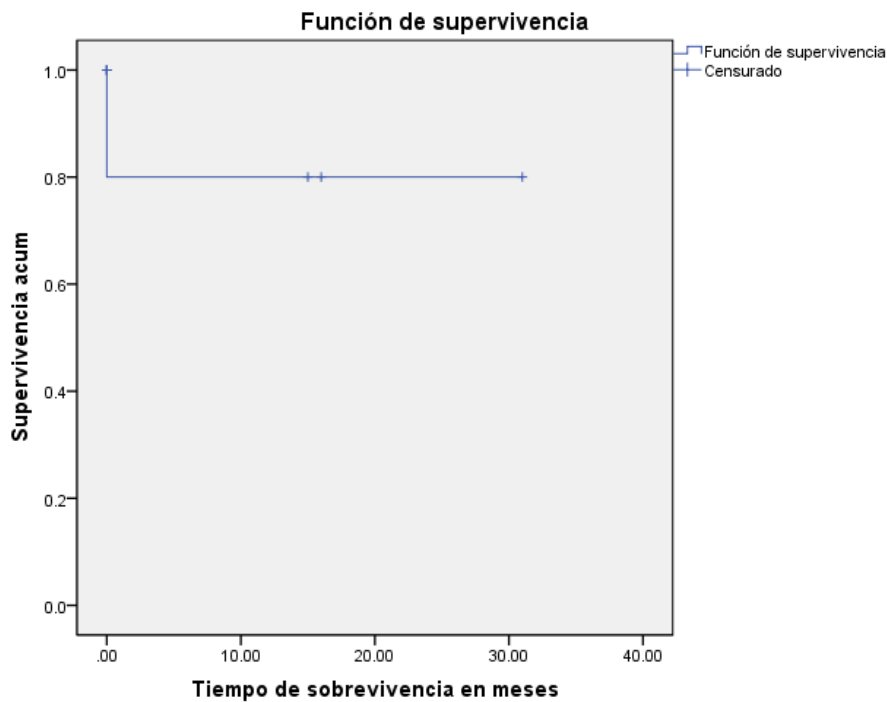
Del total de pacientes que se incluyeron en este estudio, el 50% continua en vigilancia hasta la fecha, con un periodo libre de enfermedad máximo de 64 meses y un mínimo de 0 meses. La otra mitad perdió seguimiento y solo se pudo corroborar la defunción en 5 casos.



Grafica 7. Supervivencia acumulada en relación a meses de seguimiento en los tumores testiculares con componente teratomatoso.

La media de supervivencia de los pacientes con tumores testiculares de tipo teratoma puro, ya sea maduro o inmaduro, o de los tumores germinales mixtos con componente teratomatoso es de 63.9%. En el caso de los teratomas puros de tipo maduro es de 32.4%, el teratoma inmaduro de 31.2% y en los tumores germinales con componente teratomatoso 66.9%, lo que se interpreta como mejor pronóstico en los tumores germinales mixtos. Sin embargo debemos ser muy juiciosos con los presentes resultados

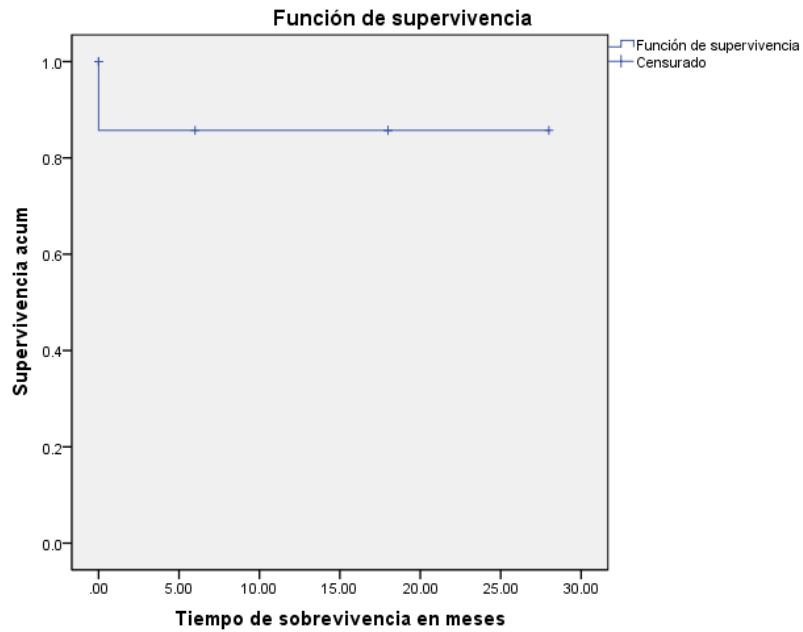
ya que el 46.4% de los pacientes se perdió en el seguimiento y no fue posible saber que destino sufrieron, pero tomando en cuenta la etapa clínica en la que se encontraban (la mayoría en etapa clínica III B/C) es muy posible que ya hayan muerto a consecuencia de la enfermedad. Sin embargo demostramos de manera gráfica el análisis estadístico que se observó en este estudio. (Grafica 8-9)



Grafica 8. Supervivencia acumulada en relación al tiempo de seguimiento en pacientes con teratoma maduro

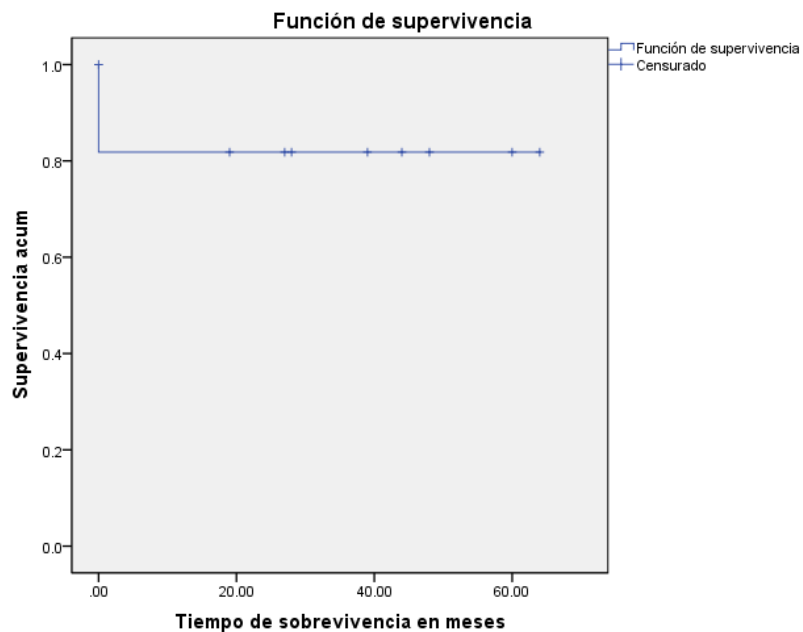
La media de supervivencia que se presenta en los tumores germinales mixtos con componente teratomatoso es mejor que la expresada en los teratomas, a pesar de que en este grupo se presentaron dos defunciones, debido a que estos pacientes presentaron los periodos libres de enfermedad más largos, hasta 64 meses, con un promedio de 29.9 meses, en un rango de 0 a 64 meses. A diferencia de lo observado en el grupo de los teratomas maduros e inmaduros donde, en promedio, el periodo libre de enfermedad fue de 6.2 y 10 con rangos entre 0 a 31 meses y 0 a 28 meses respectivamente.

El grupo de teratomas maduros fue donde se presentaron más pacientes que perdieron seguimiento (7 pacientes) y de estos dos fueron defunciones.



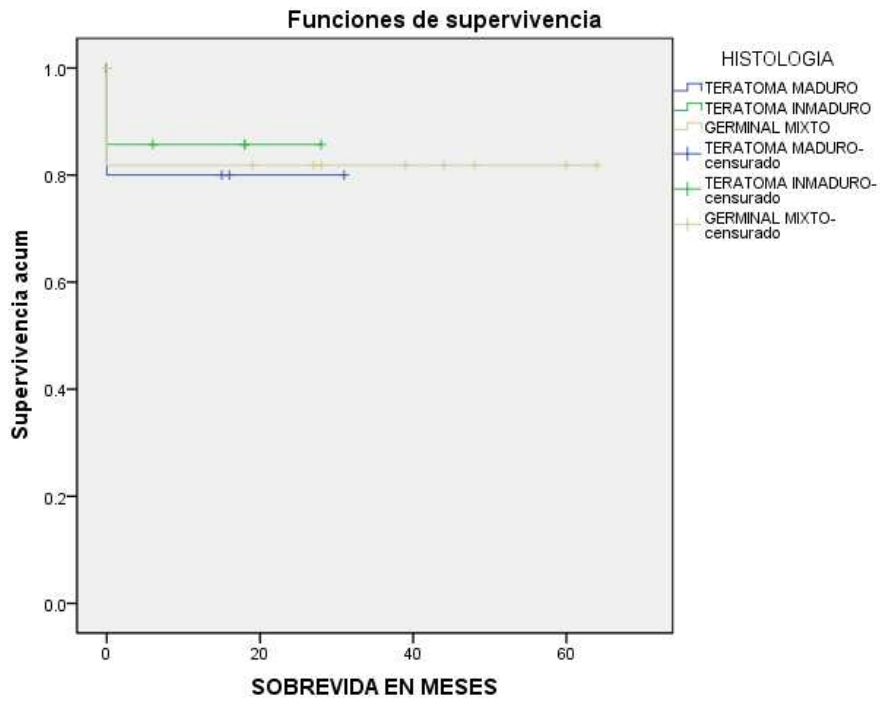
Grafica 9. Supervivencia acumulada en relación al tiempo de seguimiento en pacientes con teratoma inmaduro

Valorando las medias de sobrevida entre los teratomas maduros e inmaduros se demostró que no existe evidencia estadística de un mejor pronóstico a favor de alguno, corroborando lo expuesto en la hipótesis principal del estudio.



Grafica 10. Supervivencia acumulada en relación al tiempo de seguimiento en pacientes con tumores germinales mixtos con componentes teratomatoso.

Utilizando la prueba de Mantel-Cox para comparar la sobrevida entre los tres grupos de estudio, se obtuvo una significancia del .956, lo que ejemplifica que no existe diferencia estadística entre los 3 grupos, presentando una sobrevida similar con una media global de 61.6% y sin presentar mediana ya que el periodo de estudio no fue suficiente para que sucediera el evento.



Grafica 11. Comparación de sobrevida entre los paciente con teratoma maduro, teratoma inmaduro y tumor germinal mixto.

## DISCUSIÓN:

Como está reportado en la literatura internacional, en nuestra serie, el promedio de edad al momento del diagnóstico de cáncer de testículo fue de 23.1 años con un rango que va desde los quince hasta los treinta y cinco años. De todos los tumores no seminomatosos, el 24.1% presentaron un porcentaje de teratoma, siendo el teratoma puro presente en el 14.6% (n =10 maduro y n = 7 inmaduro); y como componente de un tumor germinal mixto en 9.4%, a diferencia de lo reportado por Porcaro en el 2001 quien refirió una incidencia del 7% en un periodo de estudio de 24 años donde se incluyeron 75 pacientes con diagnóstico de cáncer de testículo no seminomatoso en etapa clínica I y postoperados de orquiectomía, sin embargo se debe ser muy juicioso con estos datos ya que su incidencia reportada solo hace referencia a los estadios clínicos I, no al total de los teratomas, además de presentar solo 5 casos en un periodo de 24 años, a lo cual nosotros presentamos la misma casuística en etapa clínica I en un periodo de 5 años. <sup>(21)</sup>

En el 32.1% (9 pacientes) se demostró algún factor de riesgo, siendo la criptorquidia lo más frecuente con 17.85%, seguido por el trauma testicular en dos casos. A diferencia de lo descrito en la bibliografía, donde 15% de los pacientes se presentan con manifestaciones sistémicas de la enfermedad avanzada, el 78.5% de nuestros pacientes acudieron por presentar manifestaciones sistémicas. <sup>(23)</sup>

los pacientes con teratoma testicular o tumor germinal mixto con componente teratomatoso en etapa clínica I, recibieron únicamente tratamiento quirúrgico radical al primario, siendo evaluados por el servicio de quimioterapia quienes no los consideraron candidatos a tratamiento adyuvante al no presentar factores de riesgo, permaneciendo todos ellos en vigilancia. Cabe resaltar que todos ellos no presentaron elevación de los marcadores tumorales posterior a la orquiectomía. De los 5 casos, uno (20%) presentó recurrencia a retroperitoneo por lo que se ministró un ciclo de quimioterapia con respuesta completa y duradera hasta la fecha. Ninguno fue candidato a disección de ganglios linfáticos retroperitoneales. Lo anterior pudiera ser equiparable con lo reportado por Nicolai y Sharis, donde el 29.4% y el 28.2%, respectivamente, de los pacientes en este estadio que estaban en vigilancia tuvieron recurrencias en retroperitoneo a los siete meses y en los dos primeros años con 3.5% y 0.6% de mortalidad por cáncer, concluyendo que la vigilancia puede dificultar el seguimiento de los pacientes que no asisten con regularidad a la consulta y recomendando la vigilancia estrecha cada 2 meses. Recomiendan realizar la vigilancia médica basados en la exploración física y los marcadores tumorales, ya que estos probaron demostrar la primer evidencia de progresión en 70.88% de los pacientes, respectivamente, a diferencia de la historia, la tomografía o la placa de tórax. <sup>(24,25)</sup>

Al momento del diagnóstico se presentaron 23 pacientes con actividad metastásica en algún sitio lo que representó el 78.5% del total de paciente. Esto concuerda con lo descrito por Rabanni, quien describió que el 76% de los pacientes se presentaron con actividad metastásica siendo el principal sitio el retroperitoneo, resultando igual en este estudio. Sin

embargo estos datos contrastan con lo descrito por Leibovitch y Simmonds quienes únicamente la refieren en el 56 y 29 por ciento respectivamente. Además se ha reportado actividad metastásica retroperitoneal hasta en 20% de las etapas clínicas I que se someten a disección linfática retroperitoneal, lo que difiere con lo reportado en este estudio ya que no se presentaron pacientes con actividad metastásica al momento del diagnóstico, pero se pueden mencionar dos excepciones, la primera es que a ninguno de los pacientes que se diagnosticaron en etapa clínica I se les realizó disección linfática retroperitoneal de forma profiláctica o reductora de riesgo y la segunda es que solo un paciente presentó actividad retroperitoneal a los 6 meses de haber sido orquiectomizado, lo que hace suponer que el paciente ya contaba con actividad tumoral microscópica o no valorable en los estudios de imagen y quizá si se hubiera hecho la disección de forma rutinaria, este paciente se incluiría en lo descrito por la literatura. <sup>(13,17,23,26)</sup>

Brett describió que los teratomas puros son incapaces de elevar la alfafetoproteína, siendo esto relacionado con los tumores del saco vitelino. Sin embargo, en las determinaciones basales y postoperatorias de nuestros pacientes con teratomas puros de tipo maduro se encontró elevación en un caso de forma preoperatoria y otro caso de forma postoperatoria. En el teratoma inmaduro todos los pacientes presentaron elevación de la alfafetoproteína de forma preoperatoria y tres persistieron con esta elevación de forma postoperatoria; y en los tumores germinales mixtos. Y no solo se elevó la alfafetoproteína, también se elevaron la gonadotropina coriónica humana y la deshidrogenasa láctica lo que contrasta con todo lo descrito en la literatura mundial. <sup>(27,28)</sup>

Heidenreich reportó que el 19.2% en etapa clínica I y el 66% de los pacientes con teratoma testicular etapa clínica II A/B presentaron actividad metastásica retroperitoneal y fueron candidatos a disección linfática retroperitoneal. A diferencia de nuestros pacientes, solo 1 paciente en etapa clínica I, presentó actividad retroperitoneal. Sin embargo Read y cols. determinaron que al menos 20% de los pacientes con teratomas puros en etapa clínica I tendrán recurrencia durante el seguimiento, siendo el retroperitoneo la localización más frecuente de la recurrencia, seguido de los pulmones o la elevación discreta de los marcadores tumorales. Las tasas de supervivencia después del tratamiento con seguimiento varían del 95 al 100% siendo equiparables a la disección retroperitoneal primaria. <sup>(23,29)</sup>

Fue interesante observar que varios pacientes se presentaron con elevación de los marcadores tumorales, siendo esto explicable en los tumores germinales mixtos por el resto de los componentes, sin embargo, es ampliamente conocido que los teratomas puros, tanto maduros como inmaduros, no elevan los marcadores tumorales. Heidenreich trata de explicar lo anterior ya que el encontró que el 80% de los pacientes con teratomas testiculares puros en etapas clínicas avanzadas tenían datos de cicatrices o calcificaciones en el parénquima testicular, indicativas de un tumor “agotado”. Por lo tanto, los marcadores tumorales están elevados con frecuencia, y también con frecuencia existe



tumor de células germinales viable, como carcinoma embrionario o tumor del saco vitelino, en los sitios de metástasis.<sup>(23)</sup>

No encontramos diferencia en la sobrevida entre los teratomas testiculares maduros e inmaduros, lo que corrobora lo expuesto por en la literatura acerca del comportamiento entre los dos subtipos histológicos. Por el contrario, se observó que los pacientes con teratomas maduros presentan actividad metastásica más extensa afectando pulmón y sistema nervioso central, a diferencia del teratoma inmaduro que solo presentó actividad metastásica en pulmón y mediastino.

## **CONCLUSIONES:**

Los tumores de tipo teratoma puro, tanto maduros como inmaduros presentan una incidencia distinta llegando a encontrarse en cerca del 300 por ciento con respecto a lo reportado en toda la literatura y si aunamos los tumores germinales mixtos con componente teratomatoso llega a presentar una incidencia hasta 5 veces mayor. Los pacientes en etapa clínicas tempranas (Etapa clínica I) pueden ser bien tratados dejándolos en observación estrecha, con evaluación clínica constante.

En este estudio se puede concluir que los pacientes con cáncer de testículo que tienen algún componente de teratoma en la pieza de orquiectomía radical en estadio I pueden ser seguidos con confianza sólo con vigilancia estrecha siempre que acudan con regularidad a su seguimiento.

Aquellos que no acudan a su seguimiento tienen otras alternativas de tratamiento como la LDRP y la quimioterapia profiláctica, que no dan complicaciones. El teratoma en estadio I tiene un comportamiento más benigno, al no tener recurrencias. Los estadios avanzados tienen mayor riesgo de muerte.

No se encontró diferencia en la evolución clínica o media de supervivencia entre los pacientes con teratomas testiculares maduros e inmaduros.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Siegel, R. y cols. Cancer statics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61(4):212
2. Siegel, R. y cols. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:5.
3. Mostert, MC. y cols. Identification of critical region of 12p over-representation in testicular germ cell tumors of adolescents and adults. *Oncogene* 1998;16:2617-27.
4. Pohl, G. y cols. Prepubertal testis tumors:actual prevalence rate of histological type. *J Urol*. 2004;172:2370.
5. Ordoñez, NG. Value of GATA3 inmunostaining in tumor diagnosis. A review. *Adv Anat Phathol* 2013;20:352.
6. Cheng, L. y cols. OCT4: Biological functions and clinical applications as a marker of germ cell neoplasia. *J Phatol* 2007;211:1
7. Cao, D. y cols. SALL4 is a novel sensitive and specific marker for metastatic germ cell tumors, with particular utility in detection of metastatic yolk sac tumors. *Cancer* 2009;115:2640
8. Kudva, R. y cols. Pure testicular teratoma presenting as a metastasic germ cell tumor. *International Journal of Scientific and Research Publications*, 2014; 4(3):1-4
9. Mostert, MM. y cols. Comparative genomic hybridization of germ cell tumors of the adult testis: Confirmation of karyotypic findings and identification of a 12p-amplicon. *Cancer Genet Cytogenet* 1996;89:146-52
10. Nistal, N. y cols. Anatomía patológica de las neoplasias testiculares. *Tratado de urología oncológica, SANED* 2003; 2(75):977-96.
11. Ulbrigh, TM. Germ cell tumors of the gonads: A selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol* 2005;18(2):S61-79.
12. Sesterhenn, I. y cols. Pathology of germ cell tumors of the testis. *Cancer control*. 2004;11:374-87.
13. Simmonds, PD. y cols. Primary pure teratoma of the testis. *J Urol* 1996;155:939
14. Gorbatiy, V. y cols. The growing teratoma syndrome: Current review of the literature. *Indian J Urol* 2009; 25(2):186-9.
15. Carver, BS. y cols. Long-term clinical outcome after postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with residual teratoma. *J Clin Oncol* 2007;25:1033-37.
16. Albers, P. y cols. EAU guidelines on testicular cancer. *Eur Urol* 2011;60:304-19.
17. Leibovitch, I. y cols. Adult primary pure teratoma of the testis. The Indiana experience. *Cancer* 1995;75:2244-2250.
18. Donadio, AC. Chemoterapy for teratomas with malignan trnsfomation. *J Clinc Oncol* 2003;21:4285.
19. Rumack, C. *Ecografía diagnóstica*. 2010. Editorial Elsevier, 4ª ed. Vol. 1, Cap 2.
20. Einhorn LH. Treatment of testicular cancer: a new and improved model. *J Clin Oncol* 1990; 8:1777.
21. Porcaro, AB. y cols. Adult primary teratoma of the testis. Report on 5 cases in clinical stage I disease. *Int Urol Nephrol* 2001;33(4):657-9.
22. *Guía Clínica sobre el Cáncer de Testículo*. Sociedad Europea de urología 2010.

23. Heidereich, A. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in mature teratoma of the testis. *J Urol* 1997; 157(1):160-3.
24. Nicolai, N. Pizzocaro, G. A surveillance study of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: 10-year followup. *J Urol* 1995;154(3):1045-9.
25. Sharir, S. y cols. Progression detection of stage I nonseminomatous testis cancer on surveillance: Implications for the followup protocol. *J Urol* 1999;161(2):472-5
26. Rabanni, F. y cols. Clinical outcome after retroperitoneal lymphadenectomy of patients with pure testicular teratoma. *Urology* 2003;62:1092-6
27. Fernandes, ET. y cols. Two decades of experience with testicular tumors in children at St Jude Children's Research Hospital. *J Pediatr Surg* 1989;24:677-81
28. Grady, R. y cols. Epidemiological features of testicular teratoma in a prepubertal population. *J Urol* 1997;158:1191-1
29. Read, G. y cols. Medical research council, prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. *J Clin Oncol* 1992;10:1762-8.
30. Brett, S. y cols. Teratoma testicular adulto y pediátrico. *Urol Clin N Am* 2007;34:245-51.
31. Ariza, P. y cols. Importancia del teratoma en los tumores de células germinales no seminomatosos (TCGNS): Análisis clínico y manejo. *Rev Mex Urol* 2005;65(2):106-17
32. American Joint Committee on Cancer. TNM. 7ª ed. 2010.

ANEXO 1. Bases de datos de los tumores testiculares

1	FECHA	NOMBRE	EDAD	PROCEDIMIENTO	AFECTAD	RIESGO	SISTOPATOLÓGICO	TAMANO	TAP	CLINICA	TAMANO	REOPERATOR	STOPERATOR	EVOLUCION	QUIMIOTERAPIA				SEGUIMIENTO	RT	PL	OBSERVACION								
2																ESQUEMA	CICLOS	RESULTADO	TOXICIDAD	LÍNEA	CICLOS	ESPUESTA	LÍNEA	CICLOS	ESPUESTA	ZONA	CANTIDAD	ESPUESTA		
3																														
4																														
5																														
6																														
7																														
8																														
9																														
10																														
11																														
12																														
13																														
14																														
15																														
16																														
17																														
18																														
19																														
20																														
21																														
22																														
23																														
24																														
25																														
26																														
27																														
28																														
29																														
30																														
31																														
32																														
33																														
34																														
35																														
36																														
37																														
38																														
39																														
40																														
41																														
42																														
43																														