



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**CORRELACION HISTOPATOLOGICA ENTRE EL TUMOR PRIMARIO Y EL
PRODUCTO DE METASTASECTOMIA PULMONAR EN CANCER TESTICULAR
METASTASICO Y EL IMPACTO EN EL TRATAMIENTO
(NUM. DE REGISTRO: R-2017-3602-1)**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGIA
ONCOLOGICA (ADULTOS)**

PRESENTA:

DR VICTOR MANUEL MARTINEZ VARGAS

TUTORES:

DR. ERIC MARCO GARCIA BAZAN

Dr. DAVID ZAMORA LEMUS

Dr. MARCOS GUTIERREZ DE LA BARRERA

Ciudad de México, Marzo de 2017



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.

**HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

ALUMNO: VICTOR MANUEL MARTINEZ VARGAS
Residente de tercer año de Cirugía Oncológica
Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI
Correo E: martinezvargas08@hotmail.com
Teléfono: 5548902279

ASESORES DE TESIS

Dr. ERIC MARCO GARCÍA BAZAN
Cirujano Oncólogo
Médico Adscrito al Servicio de Tumores de Tórax
Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI
Correo E: garciaericmarco@yahoo.com.mx
Tel: 55 5761 0525

Dr. DAVID ZAMORA LEMUS
Cirujano Oncólogo
Médico Adscrito al Servicio de Tumores de Tórax
Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI
Correo E: zlemusd@yahoo.com.mx
Tel: 55 50 64 77 19

ASESOR METODOLÓGICO

Dr. MARCOS GUTIERREZ DE LA BARRERA
Jefe de la División de Investigación
Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI
Correo E: marcosgub@gmail.com

DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

Dr. GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA
División de Educación en Salud
Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI
Correo E: Gabriel.gonzaleza@imss.gob.mx

HOJA DE FIRMAS

VICTOR MANUEL MARTINEZ VARGAS
Residente de tercer año de Cirugía Oncológica

Dr. ERIC MARCO GARCÍA BAZAN
Asesor

Dr. DAVID ZAMORA LEMUS
Asesor

Dr. MARCOS GUTIERREZ DE LA BARRERA
Asesor Metodológico

Dr. FRANCISCO GALLEGOS HERNANDEZ
Profesor Titular

Dr. GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA
Director de educación e investigación en salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602 con número de registro 13 CI 09 015 164 ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. 518)

FECHA 25/01/2017

DR. ERIC MARCO GARCIA BAZAN

P R E S E N T E

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

CORRELACION HISTOPATOLOGICA ENTRE EL TUMOR PRIMARIO Y EL PRODUCTO DE METASTASECTOMIA PULMONAR EN CANCER TESTICULAR METASTASICO Y EL IMPACTO EN EL TRATAMIENTO

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

Núm. de Registro
N-2017-3602-1

ATENTAMENTE


DR.(A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

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

IMSS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO POPULAR

25/01/2017 12:34

Índice:

1. Título.....	6
2. Resumen.....	7
3. Marco teórico.....	8
4. Planteamiento del problema.....	29
5. Justificación.....	31
6. Pregunta de investigación.....	32
7. Hipótesis.....	32
8. Objetivos.....	33
8.1. General.....	33
8.2. Específicos.....	33
9. Material y métodos.....	35
9.1. Diseño del estudio.....	35
9.2. Tipo de estudio.....	35
9.3. Universo.....	35
9.4. Población.....	35
9.5. Tamaño de muestra	35
10. Criterios de selección.....	36
10.1 Criterios de inclusión.....	36
10.2 Criterios de exclusión.....	36
10.3 Criterios de eliminación.....	36
11. Definición de variables.....	37
12. Procedimientos	40
13. Análisis Estadístico	41
14. Aspectos éticos	42
15. Resultados.....	43
16. Discusión	46
17. Conclusiones	49
18. Cronograma.....	51
19. Anexos.....	52
19.1 Hoja de recolección de datos	52
19.2 Tablas y Gráficos	53
19.3 Autorización para consulta de expedientes en archivo clínico	59
19.2 Clasificación de complicaciones quirúrgicas	60
19.3 Ejemplos clínicos de los grados de complicación	61
19.4 Etapificación Clínica del cáncer Testicular	62
19.5 Clasificación de la OMS de los tumores testiculares	64
20. Bibliografía.....	67

1.

TITULO

“Correlación histopatológica entre el tumor primario y el producto de metastasectomía pulmonar en cáncer testicular metastásico y el impacto en el tratamiento”

2. RESUMEN

Antecedentes. El cáncer de testículo representa el 1% de todos los tumores malignos de los hombres¹. En países desarrollados, sin embargo, representa el cáncer más comúnmente diagnosticado en hombres de entre 15 y 44 años.

La orquiectomía radical provee tanto tratamiento como información diagnóstica y etapificadora. Una etapificación completa debe incluir: marcadores tumorales post-orquiectomía, Tele de tórax o TAC de tórax y TAC o RMN de abdomen y pelvis²⁴. Aproximadamente 8% de los pacientes con etapa clínica I desarrollaran metástasis pulmonares³⁰ y 29.3% metástasis a ganglios linfáticos del retroperitoneo. Los regímenes multimodales basados en cisplatino han mejorado ampliamente la tasa de cura luego de metastasectomía pulmonar por tumor de células germinales.

El tratamiento de los pacientes con tumores residuales luego de quimioterapia es controversial, a la fecha no hay parámetro establecido para identificar si las lesiones pulmonares contienen necrosis, teratoma o tumor viable antes de la cirugía. Por ello se recomienda la resección quirúrgica de todas las lesiones radiológicamente sospechosas.

Los estudios de mayor tamaño han mostrado que los tumores residuales contienen células tumorales viables y teratoma en el 12-15% y 34-42% de los casos respectivamente³⁶. Además, el análisis patológico comparativo de los productos de la disección de ganglios linfáticos retroperitoneales y metastasectomía pulmonar dio a conocer una discordancia en los componentes de ambas lesiones en el 28 a 36% de los casos.

Objetivo: Definir el porcentaje de correlación entre el resultado de la evaluación histopatológica del tumor primario de testículo y el producto de metastasectomía pulmonar y determinar el impacto que tiene dicha correlación en el tratamiento de los pacientes.

Material y Métodos: Se realizó un estudio Retrospectivo, Observacional y Retrolectivo que utilizó una cohorte descriptiva de pacientes con diagnóstico corroborado histopatológicamente de cáncer de testículo metastásico a pulmón, tratados mediante metastasectomía pulmonar en el Servicio de Tumores de Tórax del Hospital de Oncología Siglo XXI en el periodo de enero de 2010 a enero de 2016. Se utilizó estadística descriptiva, mediante promedios, medidas de tendencia central, media, mediana, moda y medidas de dispersión, desviación estándar. La concordancia histopatológica entre el resultado del análisis de histopatología del tumor primario y del producto de metastasectomía pulmonar se presenta en porcentaje total.

Resultados: Se incluyeron en el análisis 54 pacientes. Con una edad promedio al momento de la cirugía de tórax 26.5 años (17-38 años). La etapa clínica predominante fue la IIIc en 30%, seguido de la IIIa con 26%, IIIb 22%, EC I 18% y EC II 4%. Del total de cirugías realizadas, se tuvo un tiempo quirúrgico promedio de 162.4min (60-300min), un sangrado transoperatorio de 93.5ml (10-800ml) y una estancia intrahospitalaria promedio de 4.7 días (3-10), con una morbilidad del 7.4% y mortalidad de 0%. La correlación histopatológica entre el tumor primario y el tumor pulmonar fue del 79.4%, encontrándose tumor viable en el 7.4% de los casos y de éstos, el 50% se sometieron a tratamiento sistémico adicional.

Conclusiones: La concordancia histopatológica entre el tumor primario, el tumor retroperitoneal y el tumor pulmonar no es completa. Nuestro estudio encontró una discordancia del 29.6% para el primario y el pulmón y de 33-43% para el retroperitoneo y el pulmón, similar a lo reportado en literatura previa (25-47%); sin embargo, dicha discordancia no condicionó cambios respecto al tratamiento sistémico subsecuente administrado.

PALABRAS CLAVE: Cancer testicular, Tumor de células germinales, Seminoma, No seminoma, Metastasectomía pulmonar, histopatología, Residual post-quimioterapia.

3. MARCO TEORICO.

El cáncer de testículo representa el 1% de todos los tumores malignos de los hombres¹. En países desarrollados, sin embargo, representa el cáncer más comúnmente diagnosticado en hombres de entre 15 y 44 años. Existen amplias diferencias entre los distintos grupos étnicos/razas, y el incremento en su incidencia en la última mitad de siglo. Las tasas de incidencia más altas registradas durante 1998-2002 fueron en países del Noreste europeo, como Noruega, donde se tuvo una tasa de 12.2 por cada 100'000 hombres, mientras que en Asia y países africanos fue de menos de 0.7 por cada 100'000 hombres².

Las variaciones geográficas en la incidencia del cáncer testicular sugieren que las poblaciones difieren en la genética y/o en los factores ambientales que influyen el riesgo. Se ha sugerido que aproximadamente el 25% de la susceptibilidad a los tumores germinales de testículo es debido a efectos genéticos³. Estudios familiares han mostrado evidencia adicional sobre el rol de la susceptibilidad hereditaria encontrando que los hermanos tienen un riesgo 8 veces mayor y los hijos un riesgo 4 veces mayor de cáncer testicular comparado con los hombres sin familiares afectados⁴. Sin embargo, el riesgo familiar incrementado también refleja las exposiciones ambientales compartidas entre las poblaciones genéticamente susceptibles. Las tasas de incidencia en aumento en las poblaciones con ancestros europeos sugieren que la occidentalización, la Industrialización y/o las exposiciones ambientales asociadas a la occidentalización podrían ser factores de riesgo compartidos además de los ancestros europeos. Esto podría ser especialmente cierto para los países de Centro y Sudamérica

donde ha habido una considerable inmigración desde naciones europeas además de España y Portugal. No se ha implicado, sin embargo, ninguna exposición ambiental específica a la fecha².

Se predijo que el número de casos nuevos en Europa se incrementaría a 24% entre 2005 y 2025⁵. En contraste, el número de casos nuevos anuales de cáncer de testículo en países como América Latina y la mayoría de países asiáticos y de Europa del este se incrementará más del 50% entre 2012 y 2030 (de 20'826 casos estimados para 2012 a 31'636 en 2030)¹.

México carece de registros fidedignos de incidencia nacional de cáncer y sólo cuenta con cifras relacionadas con mortalidad; el dato más aproximado existente en la bibliografía médica es el del GLOBOCAN, que calcula la incidencia a partir de la mortalidad, y un aproximado de la incidencia en los países vecinos. Según este informe, el tipo de cáncer más incidente en nuestro país es el de próstata (tasa de 33.4 casos por cada 100,000 habitantes), seguido del de mama (tasa de 27.2 casos por cada 100,000 habitantes), cervicouterino (tasa de 19.2 casos por cada 100,000 habitantes), pulmón (tasa de 9.4 casos por cada 100,000 habitantes), y estómago (tasa de 7.9 casos por cada 100,000 habitantes)¹.

En un esfuerzo por identificar la incidencia en la población mexicana, en 1995 se creó el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM); sin embargo, ha quedado en un retraso importante en la recolección de datos en México⁶. En un estudio de cohorte efectuado por el Instituto Nacional de Cancerología de 1985 a 1994 se identificaron 28,581 pacientes con confirmación histológica de cáncer. Hubo 8,984 (31.4%) casos en hombres; los tumores más frecuentes fueron en

testículo (8.3%), en pulmón (7.4%), linfoma no-Hodgkin (7.1%) y de próstata (5.5%)⁷.

En el Instituto Mexicano del Seguro Social se realiza la encuesta de coberturas y prevalencias, llamada ENCOPREVENIMSS, que recoge información de una muestra importante del total de derechohabientes, donde reportan que la prevalencia global de cáncer fue de 14.8 casos por 1,000 derechohabientes de 20 y más años; el cáncer cérvico-uterino, de mama y próstata fueron los más frecuentes (11.2, 6.6, y 2.6 por 1000, respectivamente)⁸.

En la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HOCMN SXXI), se realizó un estudio publicado en 2013⁹, evaluando la frecuencia, tipo, distribución y tendencia de los tipos de cáncer registrados en el HOCMN SXXI en un periodo de ocho años. De éste análisis se obtuvo una frecuencia de 2.3% de casos nuevos de cáncer de testículo y ésta neoplasia representó el 5.6% de los cánceres diagnosticados en el hombre en dicho periodo (4to lugar luego del de Próstata, colon y recto y piel), con una edad de presentación al diagnóstico de 29 años (24-36 años).

Los tratamientos para el cáncer de testículo son efectivos en la mayoría de los casos, ya que la tasa de mortalidad es relativamente baja, de 0.23 muertes por cada 100'000 hombres al año. Ésta tasa ha mejorado con el paso de las décadas, lo que habla de la efectividad del manejo multimodal actualmente utilizado para esta neoplasia. A pesar de la efectividad del tratamiento, se esperaba que fallecieran 380 hombres por la enfermedad en 2014 solo en los Estados Unidos, lo

que es menos del 0.2% de todos los hombres que viven con la enfermedad actualmente¹⁰.

La tasa de supervivencia a 5 años para todas las etapas de cáncer testicular es de 96.6%, lo que significa que la gran mayoría de los pacientes diagnosticados con cáncer de testículo podrán ser curados de la enfermedad. El cáncer de testículo es una de las pocas enfermedades malignas que puede ser curada incluso después de haber metastatizado¹¹. La supervivencia a 5 años para enfermedad localizada, regional o a distancia es de 99.2%, 96% y 73.1% respectivamente, resalta la curabilidad incluso en tumores de células germinales avanzados. En contraste, pacientes con cáncer de pulmón, páncreas o esófago solo tienen una supervivencia a 5 años de 16.8%, 6.7% y 17.5% respectivamente¹².

Factores de Riesgo

La historia personal de cáncer de testículo representa uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de testículo¹¹. Un hombre tiene 12 veces más riesgo de desarrollar otro tumor primario luego de un diagnóstico inicial de cáncer de testículo, lo cual puede ocurrir en 2-3% de los sobrevivientes¹³.

La historia de un testículo no descendido, o criptorquidia, incrementa el riesgo de desarrollar un tumor testicular hasta 8 veces si no se corrige quirúrgicamente o se realiza dicha corrección después de la pubertad¹¹. Si se corrige correctamente con orquidopexia antes de la pubertad, el riesgo relativo de desarrollar cáncer de testículo disminuye a 2 veces¹⁴.

Hay evidencia que sugiere que una historia familiar de cáncer de testículo representa un factor de riesgo significativo para el desarrollo de la enfermedad.

Sin embargo, esto puede ser resultado de las exposiciones ambientales compartidas¹¹. Algunos estiman que el tener hermanos o hijos con cáncer de testículo incrementa el riesgo hasta 10 veces de desarrollar cáncer. Parece ser que hay una relación más fuerte con los hermanos comparado con los padres como factor de riesgo para desarrollar cáncer de testículo¹⁵.

La neoplasia intratubular de células germinales, también conocida como carcinoma in situ, es un factor de riesgo bien establecido para cáncer de testículo. Comúnmente se asocia con testículos criptorquídicos, y en testículos contralaterales de hombres con historia de cáncer de testículo¹¹.

Existe gran variabilidad en las tasas de cáncer de testículo basado en la raza. Las tasas más altas son entre los caucásicos, y las más bajas entre negros y asiáticos¹¹. En Estados Unidos, la incidencia entre los caucásicos es 5 veces más alta que entre los Afroamericanos, 4 veces más alta que entre los asiáticos y 1.5 veces más alta que entre los Nativos Americanos y Latinos¹⁰.

Existe evidencia cada vez más contundente acerca de la implicación de la exposición a sustancias tóxicas y un riesgo incrementado de cáncer de testículo¹⁶. Las principales sustancias con una asociación potencial incluyen organoclorados, bifenilos policlorados, cloruros de polivinilo, ftalatos, marihuana, tabaco¹⁷.

La infertilidad incrementa el riesgo hasta 3 veces de desarrollar tumores testiculares. Los hombres con infertilidad primaria son quienes tienen dicho riesgo comparado con quienes se someten a vasectomía¹⁸.

Se cree que los tumores testiculares son más comúnmente encontrados en jóvenes con microcalcificaciones, comparado con aquellos que no las tuvieron¹⁹. Algunos han reportado hasta un riesgo 8 veces mayor de tumores testiculares en

quienes habiéndose sometido a un USG testicular se les encontró microlitiasis comparado con quienes no se observaron²⁰.

Presentación y Diagnóstico

La clásica presentación del cáncer testicular es un tumor testicular no doloroso. Puede ser descubierto durante un examen físico de rutina, o el paciente puede descubrir el tumor durante una autoexploración y posteriormente buscar evaluación²¹.

Hasta 20% de los pacientes puede presentar dolor además del tumor, habitualmente debido a hemorragia o infarto del tumor. Algunas veces pueden presentarse con hidrocele que dificulta el diagnóstico. Cuando se presenta con enfermedad avanzada voluminosa, los pacientes pueden referir pérdida de peso, tumor palpable abdominal o cervical, dolor en el flanco o de espalda, o malestares gastrointestinales, neurológicos o pulmonares²².

El ultrasonido escrotal es el estudio de imagen inicial para la sospecha de un tumor testicular. Es prácticamente 100% sensible para detectar tumores testiculares parenquimatosos. Típicamente se presentan como lesiones hipoecoicas con flujo sanguíneo con modo Doppler. Como parte del protocolo de etapificación, se realizan además placa de tórax y estudios de imagen seccionales del abdomen y pelvis (típicamente TAC)²³.

Una vez que se identifica un tumor testicular sospechoso mediante USG o exploración física, la medición de marcadores tumorales es un paso importante

para el diagnóstico y etapificación. Los marcadores incluyen: Alfafetoproteína (AFP), β -hCG y Lactato deshidrogenasa (DHL).

Dependiendo de los resultados de los marcadores tumorales se puede predecir en algunas ocasiones ciertos hallazgos histológicos. Por definición, el seminoma puro no elevará la AFP y aproximadamente un 20% de los seminomas puros tendrá elevación de la β -hCG. En el caso del coriocarcinoma puro, la AFP raramente se eleva y la β -hCG casi siempre estará elevada. Los teratomas raramente tienen elevación de la AFP o de la β -hCG. Los tumores mixtos pueden o no elevar cualquier marcador¹¹.

Los marcadores tumorales post-orquiectomía son una parte integral de la evaluación y estadificación. Usualmente se obtienen después de la orquiectomía una vez que el número de vidas media (típicamente 5 vidas media) han transcurrido, para permitir la normalización de los mismos y alcanzar su nivel basal. La β -hCG tiene la vida media más corta 1-3 días, la DHL 4-4.5 días y la AFP 5-7 días¹¹.

Etapificación

La orquiectomía radical provee tanto tratamiento como información diagnóstica y etapificadora. Permite determinar el subtipo histológico y provee tratamiento definitivo/curativo al 80% de los hombres con seminoma de etapa temprana y al 60-70% de los hombres con tumores no seminomatosos en etapa temprana. El tamaño tumoral o estadio T se asigna de acuerdo a la presencia o ausencia de invasión linfovascular y la profundidad de invasión (Túnica vaginal, cordón espermático, involucro escrotal).

Una etapificación completa debe incluir: marcadores tumorales post-orquiectomía, TAC de tórax o TAC de tórax y TAC o RMN de abdomen y pelvis. La American Joint Committee on Cancer (AJCC) proporciona el sistema de etapificación actualizado²⁴.

Fisiopatología

El término “tumores de células germinales” se refiere a un grupo heterogéneo de neoplasias que se origina de las células que pertenecen al linaje de células germinales. Ocurren principalmente en las gónadas, pero también en sitios extragonadales específicos. Esta distribución se ha explicado por la ruta de migración de las células primordiales germinales desde el saco vitelino a la cresta genital²⁵.

Durante el desarrollo normal de los testículos durante la embriogénesis, las células germinales tempranas se someten a una maduración subsecuente y diferenciación influenciada por el microambiente de estas células. El entendimiento de estos procesos es esencial para entender los mecanismos involucrados en los eventos más tempranos de la patogénesis del carcinoma in situ y de las lesiones invasivas derivadas, que son, los tumores de células germinales testiculares²⁶.

Las células germinales totipotenciales, inicialmente comienzan a migrar desde su origen en la pared posterior del saco vitelino al interior del intestino medio a través de la línea media en la 3ª semana de embriogénesis. Posteriormente, se movilizan al mesodermo y viajan a la cresta genital. La vía del KIT/KITLG (Factor de células madre, SCF, ligando de c-KIT) es crucial para esta migración. Las

células germinales totipotenciales expresan un número de marcadores embrionarios específicos durante y tempranamente después de su migración a la cresta genital. Algunos de esos marcadores como OCT3/4, c-KIT, Fosfatasa alcalina similar a plaquetas, NANOG, SOX2 y SOX17 tienen valor diagnóstico para los tumores de células germinales y el carcinoma in situ. Durante la 5ta semana del desarrollo, las células germinales aun totipotenciales entran a la cresta genital y ahora se denominan gonocitos. Al principio de la sexta semana de embriogénesis en la constitución del genoma masculino (XY) se forman las células de Sertoli, debido a la expresión de la región del factor determinante del sexo en el cromosoma Y (SRY) y subsecuentemente SOX9 (SRY relacionado con la caja 9 HMG). Los conductos seminíferos primitivos se forman durante la 7ª semana de la embriogénesis, en la cual las células germinales y de Sertoli aún no están organizadas. Subsecuentemente, durante la 13ª semana de embriogénesis, las células germinales migran a la lámina basal de los túbulos seminíferos y empiezan a perder la expresión de algunos de los marcadores embrionarios (PLAP, OCT3/4, c-KIT). Pero los marcadores VASA74 y SOX17:65 continúan expresándose luego del nacimiento y permanecen incluso positivos a través de la vida. Durante la 13ª semana del desarrollo, los gonocitos masculinos también comienzan a expresar la proteína específica del testículo en el cromosoma Y, que regula la proliferación normal de las espermatogonias y continúa positivo cuando la espermatogonia entra en fase de división meiótica²⁷.

El desarrollo testicular dañado y el inicio de un carcinoma in situ, el origen de los tumores de células germinales testiculares, probablemente inicia temprano durante la embriogénesis y se hipotetiza que es parte del síndrome de disgenesia

testicular. Este síndrome fue descrito por Skakkebaek y colaboradores y asume que la criptorquidia, hipospadias, falla en la espermatogénesis y los tumores de células germinales testiculares pudieran ser todos una manifestación de una falla en el desarrollo testicular durante la embriogénesis. Este desarrollo testicular inadecuado significa que algunos gonocitos son bloqueados en su proceso de diferenciación y, por tanto, estas células germinales retienen su perfil de marcadores embrionarios. Normalmente en el periodo de ventana de 6-12 meses luego del nacimiento todas las proteínas relacionadas con la etapa embrionaria desaparecen, permaneciendo VASA84 y TPSY. Sin embargo, en las células de carcinoma in situ hay una expresión persistente luego del nacimiento, en el que la expresión de KIT: LG es más selectiva para el nicho de células de carcinoma in situ. En el testículo, estas células de carcinoma in situ persisten, esto es, son resistentes a la apoptosis y maduración y eventualmente progresan luego de la pubertad, probablemente debido a una elevación de la testosterona sérica, a un tumor invasivo. La hipótesis actual es que todos los pacientes con ésta anomalía desarrollaran un tumor de células germinales testicular invasivo. Sin embargo, la causa exacta de progresión de carcinoma in situ a tumor invasor no se conoce actualmente. Para el inicio del carcinoma in situ y el desarrollo de un tumor invasivo, hay una interacción entre factores genéticos, epigenéticos y (micro)ambientales^{28,29}.

Los estudios de epidemiología, histología, comportamiento clínico y constitución cromosómica de estos tumores apoyan el concepto de que son entidades distintas derivadas de las células germinales pero cada una con una patogénesis diferente.

Se hipotetiza que el desarrollo natural, no complicado, de los tumores de células germinales resulta en seminomas. En cada etapa, este proceso puede complicarse mediante reprogramación de las células de seminoma a células pluripotenciales, las células madre de los no seminomas. Dicha reprogramación resultará en tumores no seminomatoso intratubulares y eventualmente solo en no seminomas, con carcinoma in situ y focos de tumores no seminomatosos intratubulares en los tubos seminíferos. Un tumor combinado resultará cuando éste evento tome lugar luego de que el seminoma invasor se haya desarrollado. Alternativamente, un tumor combinado puede desarrollarse cuando la reprogramación se realiza en una célula de seminoma invasivo. Finalmente, la reprogramación pudiera ocurrir en una célula de seminoma metastásico, resultando en un seminoma puro con metástasis no seminomatosas. La distribución de edad en los pacientes con seminoma y no seminoma sugiere que la probabilidad de reprogramación disminuye con la edad. La capacidad para reprogramación es referida como “potencial de célula madre”. Está aún por confirmarse que las diferencias cromosómicas entre los seminomas y los no seminomas son la causa o el efecto de la reprogramación. Éste modelo explica la observación de que los no seminomas son clínicamente manifiestos a una edad más temprana que los seminomas, y que la edad de los pacientes con un tumor combinado está en un periodo intermedio³⁰.

Histología

Los tumores de células germinales testiculares se caracterizan por una heterogeneidad histológica sustancial debido a su larga pluripotencialidad retenida

y diferenciación somática aberrante. Ésta heterogeneidad ha ocasionado problemas con los patólogos por generaciones, y se han propuesto múltiples sistemas de clasificación³¹. El sistema de la OMS es el más comúnmente utilizado³² y la versión 2016 incluye una actualización de la nomenclatura en línea con la patobiología de los tumores. Los tumores germinales ahora se dividen en 2 grandes grupos: aquellos derivados de la neoplasia in situ de células germinales y aquellos que no. La histología y patogénesis de los tumores de células germinales dependen de la etapa de desarrollo de la célula germinal de origen y varían con la edad a la que se presentan en los individuos.

Los tumores germinales de testículo representan la mayoría de los cánceres de testículo (98%) y se agrupan histológicamente como seminomas, no seminomas y seminomas espermatocíticos. Histológicamente, los tumores germinales de testículo más comunes entre los adultos jóvenes son seminomas y no seminomas³³. En Estados Unidos, los seminomas representan el 55% de todos los tumores germinales de testículo, con una mediana de edad al diagnóstico de entre 35 y 39 años³⁴. Aproximadamente 44% de todos los tumores germinales de testículo son no seminomas, que incluyen a los carcinomas embrionarios, teratomas, coriocarcinomas, tumores del saco vitelino y tumores germinales mixtos, con una mediana de edad al diagnóstico de 25-29 años. El restante 1% de los tumores germinales de testículo son los seminomas espermatocíticos, los cuales tiene una mediana de edad al diagnóstico de 54 años y son etiológicamente distintos a otros tumores germinales testiculares².

Pronóstico

Generalmente se trata de una neoplasia tratable y altamente curable. La etapificación adecuada es de vital importancia para evaluar el riesgo de progresión y mortalidad ya que esto se relaciona con el pronóstico global³⁵.

Para hombres con etapa I de cáncer de células germinales la tasa de curación es alta con la orquiectomía sola. Más de 80% de los pacientes con seminoma y cerca del 70% de los no seminomatosos son curados con orquiectomía radical.

La enfermedad etapa II (Ganglios retroperitoneales) también es altamente curable con la adición de QT basada en cisplatino, radioterapia al retroperitoneo o alguna combinación de esas terapias y orquiectomía radical. El cáncer de testículo es una de las pocas neoplasias en que se alcanzan tasas de curación a largo plazo incluso en presencia de diseminación metastásica (Enfermedad etapa III)¹¹.

Enfermedad Metastásica

Durante el desarrollo humano, las gónadas se forman en el abdomen y descienden al escroto. Como resultado, el aporte sanguíneo y los conductos linfáticos drenan a los ganglios abdominales retroperitoneales, y típicamente no a la ingle a menos que ocurra violación escrotal. La mayoría de los tumores testiculares metastatiza a través de una vía predecible de conductos linfáticos, en lugar de una vía hematógena. Como resultado las metástasis a ganglios retroperitoneales han sido bien mapeadas y descritas para tumores del lado derecho (ganglios intercavaoárticos) e izquierdos (ganglios paraaórticos izquierdos). La diseminación de derecha a izquierda de los ganglios

retroperitoneales se observa más comúnmente que la de la izquierda a la derecha¹¹.

No es poco común ver que los coriocarcinomas se diseminen por vía hematogena inicialmente. Las metástasis a distancia pueden ser vistas en Pulmón, Hígado, cerebro, huesos, riñón, glándula adrenal, tracto gastrointestinal o bazo¹¹.

Los pulmones y el retroperitoneo son frecuentemente los sitios iniciales de enfermedad metastásica. Aproximadamente 8% de los pacientes con etapa clínica I desarrollaran metástasis pulmonares³⁶ y 29.3% metástasis a ganglios linfáticos del retroperitoneo. La histología consiste en carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma y tumores del saco vitelino. Los regímenes multimodales basados en cisplatino han mejorado ampliamente la tasa de cura luego de metastasectomía pulmonar por tumor de células germinales diseminado y el pronóstico sombrío de 30% o menos a 5 años en los 60s mejoró a casi 90% desde finales de los 70s. 20-30% de los pacientes con enfermedad avanzada recaen o fallan en alcanzar la respuesta completa a la quimioterapia de primera línea basada en cisplatino. Los marcadores tumorales – Alfafetoproteína y β -hCG – son parámetros confiables en el diagnóstico y el manejo de la enfermedad. Éstos marcadores deberían disminuir de acuerdo con la respuesta a la quimioterapia³⁷.

Los tumores residuales persistentes acompañados de normalización de niveles en suero de marcadores tumorales podrían solo contener tejido necrótico, teratoma diferenciado o un tumor indiferenciado con células tumorales viables. Por

lo menos un 33% de las lesiones metastásicas sospechosas tienen una histología diferente de la de tumor primario³⁸.

La metastasectomía en tumores de células germinales ilustra el potencial curativo de la integración de terapias locales con las sistémicas. Las altas tasas de curación han generado un sesgo importante a favor de la resección quirúrgica de cualquier lesión residual luego de quimioterapia en pacientes con estos cánceres³⁹.

El tratamiento de los pacientes con tumores residuales luego de quimioterapia es controversial debido a que la histología del espécimen resecado frecuentemente revela necrosis. A la fecha no hay parámetro establecido para identificar si las lesiones pulmonares contienen necrosis, teratoma o tumor viable antes de la cirugía. A pesar de que el encogimiento de las lesiones metastásicas luego de quimioterapia se correlaciona bien con el porcentaje de necrosis en los tumores retroperitoneales, no hay correlación alguna en el caso de las metástasis pulmonares⁴⁰.

Por lo tanto, generalmente se recomienda la resección quirúrgica de todas las lesiones radiológicamente sospechosas sólo por su utilidad pronóstica. La resección de teratomas maduros es importante porque pudieran sufrir transformación maligna, y no solamente eso, el riesgo de un síndrome del teratoma en crecimiento hace que la cirugía temprana sea lo sugerido³⁷.

Hay varios factores pronósticos para la sobrevida a largo plazo, definidos mediante análisis multivariado en los pacientes con enfermedad diseminada al tórax posterior a quimioterapia: un grupo de factores relacionado a las características iniciales del tumor y los niveles de los marcadores tumorales pre-

toracotomía, el segundo grupo se relaciona con la eficacia de la quimioterapia (histología y número de metástasis) y el tercer grupo de factores se relaciona con el tratamiento quirúrgico, llámese la radicalidad de la resección quirúrgica³⁷.

Hasta el 35% de los pacientes con Tumores de células germinales avanzados tendrán tumor residual posterior a la quimioterapia basada en platino⁴¹. En 2001, un estudio de Fizazi evaluó la distribución de sitios de enfermedad residual seguidos de resección quirúrgica entre una cohorte de 238 pacientes con tumor de células germinales post-quimioterapia durante un periodo de 26 años. Mientras que la mayoría de los pacientes tuvo enfermedad extragonadal limitada a los ganglios linfáticos retroperitoneales (83%), otros sitios también involucrados con diferentes frecuencias: pulmones (27%), mediastino (15%), ganglios cervicales (4%), hígado (2%), huesos (1%), cerebro (0.5%) y otros (4%)³⁸.

Los tratamientos multimodales que combinan con la quimioterapia basada en platino y cirugía curan cerca del 80% de los pacientes con tumores de células germinales avanzados⁴². Las guías promueven personalizar la inducción de la quimioterapia a los grupos pronósticos identificados en el Consenso de clasificación de tumores de células germinales y utilizar los marcadores tumorales para monitorizar su eficacia. Al normalizarse los marcadores tumorales luego de la quimioterapia, cerca de un tercio a la mitad de los pacientes tendrán tumores residuales durante la evaluación radiológica⁴³.

Los estudios de mayor tamaño han mostrado que los tumores residuales contienen células tumorales viables y teratoma en el 12-15% y 34-42% de los casos respectivamente⁴². Además, el análisis patológico comparativo de los

productos de la disección de ganglios linfáticos retroperitoneales y metastasectomía pulmonar dio a conocer una discordancia en los componentes de ambas lesiones en el 28 a 36% de los casos. Se encuentra necrosis completa en los tumores residuales pulmonares en una relativa alta proporción de pacientes, entre 54-71%, después de la normalización de los marcadores tumorales luego de la quimioterapia. Por ello se recomienda actualmente la resección completa de todos los tumores residuales luego de quimioterapia por la mayoría de los autores. Sin embargo, en este escenario, las complicaciones quirúrgicas rondan entre el 6% para metástasis pulmonares aisladas y 8% para lesión única retroperitoneal a 13% para resección mediastinal o 35% para resección secuencial de retroperitoneo y torax⁴⁴. El uso y la dosis acumulada de bleomicina mostraron correlación con el incremento de la morbimortalidad relacionada con la cirugía de pulmón, particularmente en los pacientes que requieren resecciones mayores⁴⁵.

La discrepancia en los hallazgos patológicos entre los residuales de retroperitoneo y pulmón en pacientes con tumores de células germinales diseminados ha sido reportada con una tasa de concordancia del 67%. A pesar de que los números son pequeños para permitir conclusiones firmes, los tumores residuales en ganglios mediastinales parecen ser similares a los retroperitoneales con una tasa de concordancia patológica de 83% (95% CI, 61%–95%), que contrasta con la tasa de concordancia patológica del 67%(95%CI, 35%–90%) en el caso de las metástasis pulmonares⁴⁰. La similitud en los hallazgos patológicos entre los residuales retroperitoneales y los mediastinales pudiera explicarse por la ruta de drenaje linfático desde el retroperitoneo directamente al mediastino vía el conducto

torácico⁴⁶. A pesar de que la información en la literatura es escasa y limitada respecto a los hallazgos patológicos entre los residuales mediastinales y pulmonares, se ha sugerido una discrepancia similar.

Solo un estudio de 2009 se enfoca específicamente en el análisis patológico de los tumores pulmonares residuales ipsilaterales y contralaterales; hasta entonces, solo se habían reportado casos anecdóticos^{46,47,48}. La alta tasa de concordancia patológica (95% CI, 83%– 99%, n ¼ 39) entre los tumores residuales de ambos pulmones encontrada en este estudio es un hallazgo importante dada la supuesta escasez de reportes sobre este tema. De 20 pacientes con necrosis completa en el residual de la primera resección pulmonar, 19 (95%) también tuvieron necrosis completa en los tumores residuales del pulmón contralateral⁴⁰.

Desafortunadamente, los modelos disponibles actualmente para predecir la necrosis completa en las lesiones residuales no son consideradas lo suficientemente exactos. En una serie multicéntrica de 215 pacientes con tumores de células germinales diseminados y tumores residuales post quimioterapia, Steyerberg y colaboradores identificaron subgrupos de pacientes con una alta probabilidad de necrosis durante la toracotomía; sin embargo, falló el intento de validar este modelo predictivo, se obtuvo solo una tasa del 76% de necrosis total en una serie de 70 pacientes a quienes se les cálculo de 93% de posibilidad de las mismas en los productos de metastasectomía pulmonar⁴⁹. Se investigan nuevos métodos para predecir los hallazgos patológicos en tumores residuales. El uso del Pet-CT se encuentra en estudio. Desafortunadamente, la ausencia de captación del trazador no se correlaciona con la necrosis completa en un 37 a 58%^{50, 51}. El

análisis del perfil genético en tumores testiculares de células germinales puede ser una herramienta útil para la selección de tumores quimiosensibles, pero no ha sido validado en tumores residuales post quimioterapia⁵².

La correlación entre los tumores retroperitoneales y tumores fuera del retroperitoneo es incompleta, con resultados dictados por la habilidad de reseca todas las lesiones además del estatus de los marcadores tumorales y si es que persisten tumores de células germinales viables. De hecho, la discordancia entre ambos sitios se reporta entre 25 y 47%. En general, todos los tumores deberían ser considerados para resección simultánea de ser técnicamente factible⁵³.

En un estudio similar al de Steyerberg, Togoni y su grupo estudiaron los resultados de 143 pacientes que se sometieron a disección retroperitoneal y toracotomía post quimioterapia, con ambos procedimientos realizados durante el mismo tiempo quirúrgico. Se reportó que la histología del retroperitoneo es la más cercana a la del tórax con una concordancia del 78% para necrosis, 70% teratoma y 69% con tumor viable⁵⁴.

En un estudio pequeño, Toner y colaboradores encontraron que 3 de 8 pacientes (37%) sometidos a toracotomía bilateral tuvieron una histología distinta al comparar ambos tumores⁵⁵. En un estudio subsecuente que involucró a 39 pacientes, la discordancia entre los tumores de retroperitoneo y torácicos fue de 27% y en el caso de las resecciones torácicas bilaterales solo del 5% (2/39) tuvo histología discordante⁴². Las tasas tan distintas de discordancia contralateral vista en estos estudios parece ser secundaria a la diferente época en que fueron realizados.

En un esfuerzo por caracterizar la sobrevida de pacientes con enfermedad residual no retroperitoneal y torácica, los investigadores de la Universidad de Indiana estudiaron los expedientes de 268 pacientes que requirieron de cirugía por tumores mediastinales post quimioterapia. Después de la cirugía, la sobrevida a 5 años fue de 86% con hasta 6 cirugías torácicas. Los factores de mal pronóstico para sobrevida fueron tumor de células germinales viable, elevación preoperatoria de la β -HCG⁵⁷. De forma similar los investigadores del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center reportaron su experiencia en 157 pacientes con resección pulmonar y retroperitoneal. De entre sus pacientes, 44% contenían carcinoma viable y 37% tuvieron recurrencia extrapulmonar. La sobrevida a 5 años, predicha basada en la histología del producto de la toracotomía, fue 68% para la cohorte completa⁵⁸. Estos estudios muestran la excelente sobrevida a largo plazo que puede alcanzarse en una población de pacientes con residual torácico luego de quimioterapia basada en platino. No ha sido evaluado al momento en algún estudio prospectivo el impacto de la observación cercana de los tumores no retroperitoneales con intervención retardada hasta la progresión en la sobrevida global de esos pacientes⁴².

Los hallazgos histológicos luego de la cirugía tienen valor pronóstico y conllevan a más tratamiento en un 10-20% de los pacientes que presentan tumor indiferenciado. Las histologías discordantes entre las distintas localizaciones anatómicas se detectan en un alto número de pacientes, y de acuerdo con varios estudios ronda ente 25-47%³⁸

Complicaciones

Hay un amplio rango de complicaciones perioperatorias que pueden ocurrir durante el curso de la cirugía posterior a quimioterapia sistémica, particularmente las complicaciones de la toracotomía, resección hepática, disección de cuello, orquiectomía y disección ganglionar retroperitoneal. Específicamente debido a que la quimioterapia activa una reacción desmoplásica dentro y entre los tejidos y tanto la identificación de los planos quirúrgicos como la resección de material fibrótico es un reto. Las preocupaciones pulmonares abarcan aquellas relacionadas con la toracotomía y las universales para los pacientes postoperados como atelectasia, neumonía, derrame pleural y síndrome de distress respiratorio, además de las relacionadas con un posible componente de fibrosis pulmonar por bleomicina. En caso de que el paciente tenga enfermedad restrictiva por bleomicina, las mediciones intraoperatorias deben incluir mantener una baja FiO₂, así como un manejo juicioso del volumen⁴².

Seguimiento

El seguimiento posterior a la metastasectomía depende del resultado histopatológico de la pieza resecada, si solo se obtiene necrosis o teratoma no se requiere más tratamiento y se inicia el seguimiento, pero si el resultado es otra histología (con tumor viable) entonces se administran 2 ciclos adicionales de quimioterapia y posteriormente se inicia el seguimiento, sin embargo ni las guías NCCN ni las guías Europeas hacen alguna diferenciación especial de acuerdo al resultado histopatológico de la pieza de metastasectomía^{59, 23} y más aún, sólo un estudio hace referencia al impacto en el seguimiento⁴⁸.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El reto en pacientes con residuales post quimioterapia depende del hecho de que tanto los hallazgos de patología del testículo como el retroperitoneo no son los sustitutos perfectos para los hallazgos histológicos encontrados en los pulmones³⁹.

Por lo tanto, el manejo de la enfermedad residual pulmonar post quimioterapia continúa siendo controversial. La falta de correlación entre los tumores retroperitoneales y los pulmonares, así como la potencial ventaja de sobrevida ofrecida a esta población de pacientes jóvenes ha sugerido la resección de estas lesiones a pesar de los hallazgos de la disección retroperitoneal⁵². Desde que la presencia de tumor de células germinales viable en el retroperitoneo está asociada con el más alto riesgo de enfermedad viable fuera del mismo, este hallazgo continúa siendo la evidencia más convincente para remover los tumores pulmonares y no retroperitoneales³⁹.

Los tumores residuales persistentes acompañados de normalización de niveles en suero de marcadores tumorales podrían solo contener tejido necrótico, teratoma diferenciado o un tumor indiferenciado con células tumorales viables. Por lo menos un 33% de las lesiones metastásicas sospechosas tienen una histología diferente de la de tumor primario, habiendo reportes donde ese porcentaje oscila entre 25 y 47%^{38,53}.

En este estudio se describen las características clínicas e histopatológicas de los tumores de testículo metastásicos a pulmón tratados en esta unidad, haciendo énfasis en la comparación del resultado de patología obtenido en la pieza del tumor primario y la obtenida en la pieza de la metastasectomía pulmonar y, de contar con ella, también de la pieza de la disección ganglionar retroperitoneal para con ello evaluar el impacto de dicho resultado en el tratamiento de los pacientes; de la misma forma, se describe la morbimortalidad del procedimiento quirúrgico, ya que no se cuenta con una base de datos en la unidad y representa un centro de referencia a nivel nacional.

5. JUSTIFICACIÓN

La Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HOCMN SXXI) es una organización con una población delimitada, regionalizada, y es centro de referencia para pacientes con todo tipo de cáncer que se diagnostican en el primero o segundo nivel de atención en el Instituto Mexicano del Seguro Social, se atienden en promedio 9'600 nuevos casos al año, de los cuales el 2.3% son cáncer de testículo. Si bien es cierto que representa la 4ta neoplasia más frecuente diagnosticada en hombres en nuestra unidad, representa la neoplasia más común en hombres en edad reproductiva y productiva (Edad al diagnóstico 29 años, entre 24 y 36 años).

Aproximadamente 8% de los pacientes con etapa clínica I desarrollaran metástasis pulmonares³⁰ y 29.3% metástasis a ganglios linfáticos del retroperitoneo. La histología consiste en carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma y tumores del saco vitelino. Los regímenes multimodales basados en cisplatino han mejorado ampliamente la tasa de cura luego de metastasectomía pulmonar por tumor de células germinales. 20-30% de los pacientes con enfermedad avanzada recaen o fallan en alcanzar la respuesta completa a la quimioterapia de primera línea basada en cisplatino.

No existe precedente en nuestra unidad que demuestre la correlación histopatológica del tumor primario testicular comparado con el residual no-retroperitoneal (en este caso pulmonar), así como el impacto que dicho resultado tiene en el tratamiento de los pacientes, de la mano de las características clínico-patológicas y la morbimortalidad asociada al procedimiento.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La correlación entre el resultado de la evaluación histopatológica del tumor primario de testículo y el producto de metastasectomía pulmonar impacta en el tratamiento de los pacientes? Es decir, ¿la discordancia del resultado histopatológico entre la pieza de la resección del tumor primario testicular y la de la resección de la metástasis pulmonar condiciona que el tratamiento proporcionado posterior a la última cirugía se modifique?

7. HIPÓTESIS

Debido al diseño y metodología de este estudio no se requiere hipótesis.

8. OBJETIVO

GENERAL

Definir el porcentaje de correlación entre el resultado de la evaluación histopatológica del tumor primario de testículo y el producto de metastasectomía pulmonar de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de testículo metastásico a pulmón en el Hospital de Oncología Siglo XXI tratados en el periodo de enero de 2010 a enero de 2016.

ESPECIFICOS

- 1.- Determinar el impacto en términos de modificación al tratamiento que tiene la correlación histopatológica entre el tumor primario y el producto de metastasectomía pulmonar de los pacientes con diagnóstico de cáncer de testículo metastásico a pulmón en el Hospital de Oncología Siglo XXI tratados en el periodo de enero de 2010 a enero de 2016.
- 2.- Describir las características demográficas en la población del Hospital de Oncología Siglo XXI con diagnóstico de cáncer de testículo metastásico a pulmón sometidos a metastasectomía pulmonar.
- 3.- Conocer la morbimortalidad del procedimiento quirúrgico para el tratamiento de cáncer de testículo metastásico a pulmón sometidos a metastasectomía pulmonar en el servicio de tumores de tórax del Hospital de Oncología Siglo XXI.

4. Describir el comportamiento de los marcadores tumorales a lo largo de la enfermedad en la población del Hospital de Oncología Siglo XXI con diagnóstico de cáncer de testículo metastásico a pulmón sometidos a metastasectomía pulmonar.
5. Describir los esquemas de quimioterapia utilizados en la población del Hospital de Oncología Siglo XXI con diagnóstico de cáncer de testículo metastásico a pulmón sometidos a metastasectomía pulmonar y compararlo con los recomendados a nivel internacional.

9. MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluaron los pacientes con diagnóstico corroborado histopatológicamente de cáncer de testículo metastásico a pulmón, tratados mediante metastasectomía pulmonar en el Servicio de Tumores de Tórax del Hospital de Oncología Siglo XXI en el periodo de enero de 2010 a enero de 2016.

-Diseño del estudio: Cohorte descriptiva.

-Tipo de estudio: Observacional, Retrospectivo, Retrolectivo, Descriptivo.

-Población

Pacientes con diagnóstico confirmatorio histológicamente de cáncer de testículo del Hospital de Oncología Siglo XXI y que durante su tratamiento fueran sometidos a metastasectomía pulmonar en el periodo de enero de 2010 a enero de 2016.

-Universo

Todos los pacientes derechohabientes del IMSS con diagnóstico de cáncer de testículo y que durante su tratamiento fueran sometidos a metastasectomía pulmonar de enero de 2010 a enero de 2016 en el servicio de Tumores de Tórax del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional siglo XXI.

-Tamaño de muestra:

Muestra no aleatoria, consecutiva de casos tratados en el periodo de enero de 2010 a enero de 2016.

10. CRITERIOS DE SELECCIÓN

-Criterios de Inclusión:

-Pacientes con diagnóstico de cáncer de testículo, que habiendo recibido quimioterapia (ya sea por enfermedad metastásica inicial o por progresión pulmonar subsecuente) fueran sometidos a metastasectomía pulmonar realizado en el servicio de Tumores de Tórax del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

-Paciente con seguimiento en esta unidad.

-Criterios de exclusión.

-Pacientes sin estudio inicial de patología de la pieza del tumor primario.

-Pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico previo en otra unidad y que no se pueda obtener el resultado del estudio histopatológico.

-Criterios de eliminación

- Pacientes con expediente incompleto se eliminarán de análisis específicos, no así del estudio.

11. DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLES demográficas: Edad, quimioterapia recibida y numero de ciclos, tiempo desde el último ciclo de quimioterapia y cirugía, nivel de marcadores tumorales (inicial, post-orquiectomía, pre-quimioterapia, postquimioterapia), tratamiento recibido posterior a metastasectomía.

VARIABLES quirúrgicas y de morbi-mortalidad: Tiempo quirúrgico, Sangrado transoperatorio, Cirugía realizada, Lateralidad de la resección, Número de lesiones resecadas, complicaciones postquirúrgicas, días de estancia intrahospitalaria, mortalidad perioperatoria

VARIABLES histopatológicas: Etapa clínica, tipo histológico del tumor primario, tipo histológico del producto de metastasectomía.

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa	Tipo de variable	Escala de medición
VARIABLES HISTOPATOLOGICAS				
Etapa clínica	Clasificación de la localización, tamaño, extensión y gravedad de la enfermedad utilizado para planear el tratamiento y predecir su pronóstico.	Etapificación descrita en expediente clínico posterior al análisis histológico del tumor primario	Cualitativa	De acuerdo con el TNM para cáncer de testículo descrito por la AJCC ²⁴ VER ANEXO 4
Tipo Histológico del tumor primario	Composición celular y estromal del tumor testicular evaluado mediante microscopía	Revisión de reporte de histopatología registrado en el expediente	Cualitativa	De acuerdo con los tipos histológicos descritos por la OMS ²⁶ . VER ANEXO 5.
Tipo Histológico del producto de tumorectomía retroperitoneal	Composición celular y estromal del tumor retroperitoneal obtenido durante tumorectomía retroperitoneal o linfadenectomía evaluado mediante microscopía	Revisión de reporte de histopatología registrado en el expediente	Cualitativa	De acuerdo con los tipos histológicos descritos por la OMS ²⁶ VER ANEXO 5.
Tipo Histológico del producto de metastasectomía pulmonar	Composición celular y estromal del tumor pulmonar obtenido durante metastasectomía evaluado mediante microscopía	Revisión de reporte de histopatología registrado en el expediente	Cualitativa	De acuerdo con los tipos histológicos descritos por la OMS ²⁶ VER ANEXO 5.

VARIABLES MORBIMORTALIDAD OPERATORIA				
Tiempo quirúrgico	Tiempo que dura un procedimiento quirúrgico estimado desde la apertura de la piel hasta el cierre de la misma.	El referido en la nota del postquirúrgica expediente clínico.	Cuantitativa continua	Minutos
Sangrado Transoperatorio	Cantidad de sangrado durante la cirugía	Revisión de la hoja quirúrgica	Cuantitativa continua	Mililitros
Cirugía Realizada	Técnica quirúrgica utilizada para realizar la resección del tumor pulmonar residual post-quimioterapia	Revisión de la hoja quirúrgica	Cualitativa	Resección en cuña, metastasectomía precisa, Lobectomía, Neumonectomía, etc.
Lateralidad de las lesiones pulmonares	Hemitórax afectado por el(los) tumor(es) pulmonar(es) residual post-quimioterapia	Revisión de la hoja quirúrgica	Cualitativa	Derecho, Izquierdo, Bilateral.
Numero de lesiones resecadas	Cantidad de metástasis pulmonares resecadas durante el procedimiento quirúrgico	Revisión de la hoja quirúrgica	Numeral Ordinal	1, 2, 3, 4, 5...
Días de estancia intrahospitalaria	Número de días en los que el paciente permanece hospitalizado posterior a la cirugía	Día de alta hospitalaria registrado en el expediente	Numérica Ordinal	1,2,3,4...
Complicaciones postquirúrgicas	Cualquier desviación de la evolución postquirúrgica normal	Complicaciones postquirúrgicas consignadas en el expediente	Cualitativa	De acuerdo con la clasificación de complicaciones quirúrgicas ⁵⁴
Mortalidad Operatoria	Fallecimiento ocurrió antes de los 30 días del postoperatorio o durante una hospitalización prolongada hasta más de 30 días	Registro de defunción en expediente.	Cualitativa dicotómica	1.- falleció 2.- no falleció
VARIABLES DEMOGRAFICAS				
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la muerte del mismo	La consignada en el expediente clínico.	Numérica (escalar discreta)	Años
Quimioterapia recibida previo a metastasectomía	Medicamento o combinación de medicamentos antineoplásicos administrados.	Revisión de la consignada en el expediente clínico y hojas de aplicación de quimioterapia	Cualitativa	Etopósido, Cisplatino, 5-Fluoracilo, etc.
Numero de ciclos de quimioterapia	Número de ocasiones en que se administra el tratamiento posterior a un periodo de descanso previo	Revisión de lo consignado en el expediente clínico y hojas de aplicación de quimioterapia	Numérica ordinal	1,2,3,4...
Tiempo desde último ciclo de quimioterapia a metastasectomía	Intervalo de tiempo en días transcurrido desde la aplicación del último ciclo de quimioterapia y la realización de la cirugía	Revisión de lo consignado en el expediente clínico y hojas de aplicación de quimioterapia	Numérica	Días
Nivel de marcadores tumorales a la presentación	Cuantificación de niveles séricos de β -HCG, DHL y AFP medidos previo a la realización de orquiectomía radical.	Revisión de lo consignado en el expediente clínico.	Numérica	U/ml y g/dl

Nivel de marcadores tumorales post-orquiectomía	Cuantificación de niveles séricos de β -HCG, DHL y AFP medidos posterior a la realización de orquiectomía radical.	Revisión de lo consignado en el expediente clínico.	Numérica	U/ml y g/dl
Nivel de marcadores tumorales previo a quimioterapia	Cuantificación de niveles séricos de β -HCG, DHL y AFP medidos previo al inicio de la quimioterapia	Revisión de lo consignado en el expediente clínico.	Numérica	U/ml y g/dl
Nivel de marcadores tumorales previo a cirugía de pulmón	Cuantificación de niveles séricos de β -HCG, DHL y AFP medidos previo a la realización de la metastasectomía pulmonar	Revisión de lo consignado en el expediente clínico.	Numérica	U/ml y g/dl
Quimioterapia recibida posterior a metastasectomía	Medicamento o combinación de medicamentos antineoplásicos administrados.	Revisión de la consignada en el expediente clínico y hojas de aplicación de quimioterapia	Cualitativa	Etopósido, Cisplatino, 5-Fluoracilo, etc.

12. PROCEDIMIENTOS

Por medio de la libreta de programación de cirugía y archivo de cirugías realizadas se identificó a los pacientes con diagnóstico de cáncer de testículo metastásico a pulmón, que fueron sometidos a metastasectomía pulmonar del servicio de Tumores de Tórax del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS en el periodo comprendido del 1º de enero de 2010 al 1º de enero de 2016.

Una vez que se contó con el listado de los pacientes que concordaron con los criterios de inclusión, se acudió al archivo clínico y, previa autorización por escrito del jefe(a) de departamento, se buscaron y captaron los expedientes de dichos pacientes. Con los expedientes separados, se procedió a analizar, uno por uno, la información de los mismos, vertiendo los datos que nos interesaban en la hoja de recolección de datos, teniendo especial atención en que se cumplieran los criterios de exclusión y eliminación para poderlos incluir en la investigación. Ya que se tuvieron todos los expedientes analizados y las hojas de recolección de datos llenas, se vertió la información de dichas hojas a una base de datos electrónica con el objetivo de digitalizar la información y de esta manera pudiera ser más accesible y sencillo su manejo.

13. ANALISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva, mediante promedios, medidas de tendencia central, media, mediana y moda. Los cuales se presentan en forma de tablas y gráficas usando el paquete estadístico SPSS versión 22.0.

De acuerdo con el resultado de la concordancia histopatológica entre el resultado de histopatología del tumor primario y el producto de metastasectomía pulmonar se formaron tres grupos de estudio: Aquellos pacientes en que los resultados fueron concordantes en un grupo, aquellos pacientes en que los resultados fueron discordantes en otro grupo y aquellos en que se encontró Necrosis en un grupo adicional y se compararon los tratamientos recibidos entre un grupo y otro para determinar el impacto que tiene dicha concordancia en el tratamiento posterior.

La concordancia histopatológica entre el resultado del análisis de histopatología del tumor primario y del producto de metastasectomía pulmonar se presenta en porcentaje total.

14. ASPECTOS ÉTICOS

Se llevó a cabo de acuerdo a los lineamientos establecidos de forma internacional en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18va asamblea Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29va Asamblea Médica Mundial (Tokio 1976) y enmendada por la 35va Asamblea Mundial (Venecia 1983) y la 41va Asamblea Mundial (Hong Kong 1989), 48va Asamblea General (Somerset West, 1996) y 52va Asamblea General (Edimburgo, 2000).

También se cumplió con lo establecido en el código de Nuremberg de 1947 y el reporte de Belmont en 1979. Se respetará lo establecido en el Título Quinto Referente a la Investigación para la salud y la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en sus artículos 96, 100, 101, 102 y 103.

Este protocolo no afectó la integridad del sujeto y está considerado dentro de los procedimientos que se requieren para su conocimiento. Este protocolo representó bajo riesgo para la salud y el medio ambiente.

15.RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre el 1° de enero de 2010 y el 1° de enero de 2016 se intervinieron quirúrgicamente 78 pacientes con metástasis pulmonares por Cáncer testicular, de los cuales se incluyeron en el estudio 54 pacientes debido a que en el resto no fue posible encontrar los expedientes correspondientes en archivo de la unidad y solo se contaba con el reporte de patología de la pieza producto de metastasectomía pulmonar sin poder compararlo con el tumor primario o el tumor retroperitoneal.

La edad promedio al momento de la cirugía de tórax 26.5 años (17-38 años). De los 54 pacientes incluidos en el estudio, el 88.9% de los casos tuvo metástasis en un solo pulmón, de éstos 32 pacientes la tuvieron del lado derecho y 22 del lado izquierdo. Mientras que solo el 11.1% de los pacientes desarrollaron metástasis de forma bilateral (Figura 2).

La etapa clínica predominante fue la IIIc en 30%, seguido de la IIIa con 26%, IIIb 22%, EC I 18% y EC II 4% (Figura 1).

Respecto a la Quimioterapia utilizada, la combinación Bleomicina, Etopósido y Cisplatino (BEP) fue la que se utilizó en un 88% de los casos, seguida de la combinación de Vinblastina, Mesna, ifosfamida y Cisplatino (VeIP) en un 22% y Paclitaxel, ifosfamida, Mesna y Cisplatino (TIP) 7.4%. Otros esquemas se utilizaron en el 14.8% (incluidos bleomicina monodroga, GEMOX, EP). Cabe mencionar que hubo 6 pacientes que no recibieron quimioterapia (2 en EC Is y 4 en EC IIIa) debido a negarse por motivos personales en 4 de ellos y en 2 debido a presentarse en la unidad luego de 6 meses de haberse sometido a cirugía del tumor primario (Tabla 1. Figura 3). En promedio los pacientes recibieron 3.84

ciclos (3-5) de tratamiento sistémico. El comportamiento de los marcadores tumorales se resume en la Tabla 1.

En promedio se resecaron 2.51 lesiones en cada procedimiento quirúrgico (1-11 lesiones), siendo metástasis única en el 36.3%, de 2-4 lesiones en el 50% y 5 o más lesiones en el 13.6% de los casos (Tabla 2). Respecto al procedimiento quirúrgico realizado, la metastasectomía precisa se utilizó en el 53.7% de los casos, Resección en cuña en el 38.8% y Lobectomía pulmonar en el 7.4%. No fue necesario realizar neumonectomía en los casos revisados.

Del total de cirugías realizadas, se tuvo un tiempo quirúrgico promedio de 162.4min (60-300min), un sangrado transoperatorio de 93.5ml (10-800ml) y una estancia intrahospitalaria promedio de 4.7 días (3-10) (Tabla 2).

Respecto a la morbimortalidad del procedimiento quirúrgico en la unidad, hubo complicaciones en el 7.4% de los casos, de las cuales el 50% fue Grado 1, 25% Grado 2 y 25% Grado III. No hubo complicaciones Grado IV. No se reportó mortalidad (Tabla 2).

La histología del tumor primario se distribuyó de la siguiente manera: 74% de los casos tuvieron un tumor germinal mixto, el 22.2% un tumor germinal no seminomatoso puro y el 3.7% seminoma puro (Tabla 3, Figura 4).

Se dispuso del reporte de la tumorectomía retroperitoneal en el 51.8% de los casos, de ellos el 50% fue teratoma, el 35.7% necrosis, el 7.1% Tumor Germinal y el 7.1% restante inflamación (Tabla 3, Figura 5).

El producto de la metastasectomía pulmonar reportó por histopatología necrosis/inflamación en un 44.4%, Teratoma en el 46.2%, Tumor Germinal en el

7.4% y se reportó un quiste bronquial en 1 paciente que representó el 3.7% (Tabla 3, Figura 6).

La concordancia histopatológica entre el tumor primario y el producto de metastasectomía pulmonar fue del 79.4% por lo que no hubo concordancia en el 20.6% (Figura 7). Se realizó asimismo un análisis de la concordancia histopatológica entre el tumor retroperitoneal y el producto de metastasectomía: de los pacientes que tuvieron teratoma en el tumor retroperitoneal, el 57% de los tumores pulmonares también lo tuvieron, mientras que el 14.2% tuvo tumor germinal viable y el 29% tuvo necrosis; En lo que respecta a los pacientes que tuvieron necrosis en el tumor retroperitoneal, el 67% también tuvo necrosis mientras que el 33% tuvo teratoma (Figuras 8 y 9). Cabe mencionar que se analizaron de forma adicional los pacientes que tuvieron metástasis pulmonar bilateral (11.1%), encontrando una concordancia histopatológica entre el tumor pulmonar de un lado con el del otro del 33%, que contrasta con el 95% reportado en la literatura⁴⁰.

El resultado del análisis histopatológico del tumor pulmonar ocasionó que se diera tratamiento sistémico adicional en el 10% de los casos (Figura 10), sin embargo, tomando en cuenta solo pacientes con tumor viable en el tumor residual pulmonar, quienes tienen indicación de tratamiento sistémico adicional, éste porcentaje se eleva a 50%.

16. Discusión

La resección de tumores pulmonares postquimioterapia en Tumores germinales no seminomatosos es una intervención potencialmente curativa. Múltiples grupos han reportado su experiencia y se ha encontrado una baja morbilidad con una alta tasa de supervivencia a largo plazo. En nuestro estudio se reporta una morbilidad del 7.4% y mortalidad del 0%.

La resección de residuales postquimioterapia es una parte establecida del tratamiento de los tumores de células germinales metastásicos. Cerca del 15-20% de las lesiones residuales detectadas por radiología contienen tumor indiferenciado, 45-50% tejido necrótico y 30-40% teratoma maduro⁶¹. Otra serie reporta Teratoma o tumor indiferenciado en el 54% de los casos⁶². En nuestro estudio se encontró tumor germinal en el 7.4%, teratoma en el 46% y necrosis en el 44%.

La mayoría de los centros han reportado series de resecciones pulmonares y retroperitoneales de tumores residuales postquimioterapia basada en platino, con tasas de respuesta completa a largo plazo de hasta 80%, sin mortalidad y con morbilidad relativamente baja.

La histología del tumor resecado es importante. El hallazgo de tumor viable durante la cirugía confiere un pobre pronóstico. Varias series en las que se administró quimioterapia postquirúrgica han reportado que los pacientes con tumor viable tienen peor pronóstico comparado con aquellos con necrosis o teratoma. En un estudio de 157 pacientes con Tumor de Células Germinales metastásico (153 no seminomatosos y 4 seminomas) que se sometieron a resección pulmonar por Residuales post-quimioterapia, Liu y cols concluyeron que

la presencia de tumor viable en el residual resecado es un factor de mal pronóstico independiente con una supervivencia global a 10 años de 43% para pacientes con tumor viable comparado con el 86 y 84% para pacientes con necrosis/fibrosis y teratoma maduro respectivamente ($p = 0.0001$)⁶³. Por desgracia debido al diseño del estudio no se tiene reporte del seguimiento a largo plazo de los pacientes, aunque este estudio sienta las bases para, en un futuro, reportar dichos hallazgos en un análisis posterior.

Ahora bien, a pesar de la naturaleza benigna del tumor, la resección de los teratomas es importante. Se ha descrito muy bien la transformación maligna de los teratomas y dicha transformación puede desarrollarse tanto en los tumores de células germinales primarios como los recurrentes. Incluso aunque continúen siendo benignos, los teratomas a menudo siguen creciendo, ocasionando obstrucción e invadiendo estructuras locales. La resección completa es importante y se sugiere realizar dicha resección al identificarse³⁷.

Se han hecho múltiples intentos para predecir la histología de los tumores residuales postquimioterapia y evitar procedimientos quirúrgicos en los pacientes que ya se curaron. Steyeburg y cols analizaron los datos de 215 pacientes con Tumores germinales no seminomatosos que se sometieron a metastasectomía pulmonar luego de quimioterapia. Éste grupo propuso un modelo para predecir necrosis basado en: (i) la histología del tumor primario (positivo a teratoma o negativo), (ii) Los niveles de β -HCG prequimioterapia, (iii) el número de nódulos residuales y (iv) la histología de la disección retroperitoneal⁴⁹. Este estudio enfatizó la importancia de la disección retroperitoneal en el proceso de toma de decisiones con respecto a la toracotomía. En nuestro estudio, sin embargo, la baja tasa de

concordancia histológica entre las lesiones retroperitoneales y pulmonares (67% para necrosis y 57% para teratoma) sugiere que este modelo pudiera no ser el ideal en nuestra cohorte. Otros grupos han investigado la especificidad y sensibilidad de la Tomografía axial Computarizada y la Tomografía con emisión de positrones (PET-CT) para diferenciar las distintas histologías. Desafortunadamente no existe a la fecha un método confiable para predecir preoperatoriamente qué tumores contienen necrosis, teratoma maduro o tumor viable y, por ello, la resección de tumores residuales postquimioterapia continúa siendo el estándar⁶⁴. El pequeño número de pacientes incluidos en este estudio nos imposibilita para realizar un análisis formal de características preoperatorias pronosticas.

17. Conclusiones

La Resección de los tumores residuales postquimioterapia en pacientes con cáncer de testículo metastásico tiene un triple propósito: Diagnóstico, puesto que ninguna modalidad de imagen preoperatoria predice la histología con la suficiente exactitud para no requerir el procedimiento quirúrgico; Terapéutico, en caso de reseca teratomas o tumores viables; y Pronóstico, de encontrar tumor viable se asocia con menor sobrevida. A pesar de dicha evidencia, en nuestro estudio solo se dio tratamiento adicional al 50% de los pacientes en quienes se identificó tumor viable en los residuales pulmonares, impacto que solo podrá medirse en análisis posteriores.

La concordancia histopatológica entre el tumor primario, el tumor retroperitoneal y el tumor pulmonar no es completa. Nuestro estudio encontró una discordancia del 29.6% para el tumor primario y el tumor pulmonar y de 33-43% para el tumor retroperitoneal y el tumor pulmonar, similar a lo reportado en literatura previa (25-47%); sin embargo, a pesar de que dicha discordancia no condicionó cambios respecto al tratamiento sistémico subsecuente administrado, esto no significa que no tenga importancia terapéutica ya que la documentación de tumores viables distintos al primario pudiera tener impacto en la decisión de administrar tratamiento sistémico por ejemplo en el caso de los tumores germinales extragonadales, sin embargo esta aseveración deberá ser evaluada en estudios subsecuentes.

La discordancia de los estudios de histopatología entre el tumor primario y la metástasis (pulmonar o retroperitoneal) identificada en este estudio, en el contexto de que estos tumores no pueden sufrir “virajes” histopatológicos ni moleculares (como ocurre en el cáncer de mama) es compatible con lo descrito en el resto de la literatura, basado en que esta descripción está sujeta al análisis dependiente de patología, siendo imposible evaluar el 100% de las células por lo que se justifica la discordancia constante.

18. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2016										2017		
	Marzo	Abril	Mayo	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar
Análisis y redacción de protocolo de investigación	X	X											
Planeación de cronograma de actividades			X										
Presentación en el sistema de Registro Electrónico del CLIS y Revisores de CMN SXXI				X	X	X	X	X	X	X	X		
Análisis y discusión por el comité tutorial de las observaciones realizadas						X	X	X	X	X	X		
Recolección de datos												X	
Análisis Estadístico												X	
Redacción de la Tesis												X	
Envío a publicación													X

19. ANEXOS

ANEXO 1. Hoja de Recolección de datos

CORRELACION HISTOPATOLOGICA ENTRE EL TUMOR PRIMARIO Y EL PRODUCTO DE METASTASECTOMIA PULMONAR EN CANCER TESTICULAR METASTASICO Y SU IMPACTO EN EL TRATAMIENTO.

AFILIACION DE PACIENTE: _____.

EDAD: _____ AÑOS

ETAPIFICACIÓN INICIAL: T: _____. N: _____. M: _____. S: _____.

EC: I _____. II _____. III: _____.

QUIMIOTERAPIA RECIBIDA:

NUMERO DE CICLOS: _____. FECHA DE ULTIMO CICLO: ____/____/____.

MARCADORES TUMORALES:

INICIALES - DHL: _____. AFP: _____. β -HCG: _____.

POST-ORQUI - DHL: _____. AFP: _____. β -HCG: _____.

PRE-QT - DHL: _____. AFP: _____. β -HCG: _____.

PREQX - DHL: _____. AFP: _____. β -HCG: _____.

FECHA DE METASTASECTOMIA PULMONAR: ____/____/____.

LADO INTERVENIDO: IZQ () DER (). NUMERO DE LESIONES: ()

TIEMPO QUIRURGICO: _____ MIN.

SANGRADO TRANSOPERATORIO: _____ ML.

DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA: _____ DIAS.

COMPLICACIONES POSTQUIRURGICAS: _____

MORTALIDAD: NO _____. SI _____. CAUSA: _____

TIPO HISTOLOGICO TUMOR PRIMARIO:

_____.

TIPO HISTOLOGICO TUMOR RETROPERITONEAL (DE ESTAR DISPONIBLE):

_____.

TIPO HISTOLOGICO TUMOR PULMONAR:

_____.

TRATAMIENTO RECIBIDO POSTERIOR A METASTASECTOMIA:

NO () SI (), CUAL: _____.

ANEXO 2. TABLAS Y GRAFICOS DE RESULTADOS

Tabla 1. Características demográficas y preoperatorias (N=54)	
Edad	26.5 años (17-38)
Lateralidad	Unilateral (88.9%) Derechos 32 (59%) Izquierdos 22 (41%) Bilaterales 6 (11.1%)
Etapa Clínica	
I	10 (18%)
II	2 (4%)
IIIa	14 (26%)
IIIb	12 (22%)
IIIc	16 (30%)
QT Utilizada	
BEP	48 (88%)
VeIP	12 (22%)
TIP	4 (7.4%)
Otros	8 (14.8%)
Ninguna	6 (11.1%)
Numero de ciclos otorgados	3.84 (3-5)
Valores de DHL	
Inicial	1069 Ui/L
Previo a QT	997.94 Ui/L
Previo a Cirugía	250.4 Ui/L
Valores de AFP	
Inicial	2018ng/mL
Previo a QT	1973.1 ng/mL
Previo a Cirugía	3.3 ng/mL
Valores de B-HGC	
Inicial	92.36 ng/mL
Previo a QT	99.19 ng/mL
Previo a Cirugía	0.14 ng/mL

Numero de lesiones	2.51 (1-11)
1	16 (36.3%)
2 - 4	22 (50%)
5 o más	6 (13.6%)
Cirugía Realizada	
Metastasectomía Precisa	29 (53.7%)
Cuña	21 (38.8%)
Lobectomía	4 (7.4%)
Neumonectomía	0
Tiempo quirúrgico	162.4min (60-300min)
Sangrado Transoperatorio	93.5ml (10-800ml)
Días de Estancia intrahospitalaria	4.7 días (3-10 días)
Con complicaciones	8 días (6-10)
Sin complicaciones	4.1 días (3-6)
Complicaciones	4 pacientes (7.4%)
Grado I	2 pacientes (Enfisema subcutáneo transitorio y Fuga broncoalveolar transitoria)
Grado II	1 paciente (Neumonía resuelta con manejo medico)
Grado III	1 paciente (Atelectasia basal resuelta con Broncoscopia)
Grado IV	0
Mortalidad	0%

Histología del tumor Primario	
Geminal mixto	40 (74%)
Geminal no seminomatoso puro	12 (22.2%)
Seminoma puro	2 (3.7%)
Histología del tumor retroperitoneal	Disponible en 28 de los 54 pacientes
Teratoma	14 (50%)
Necrosis	10 (35.7%)
Inflamación	2 (7.1%)
Tumor Germinal	2 (7.1%)
Histología del tumor pulmonar	
Necrosis/inflamación	24 (44.4%)
Teratoma	25 (45.2%)
Tumor Germinal	4 (7.4%)
Quiste bronquial	1 (3.7%)



Figura 1. Distribución de pacientes respecto a etapa clínica

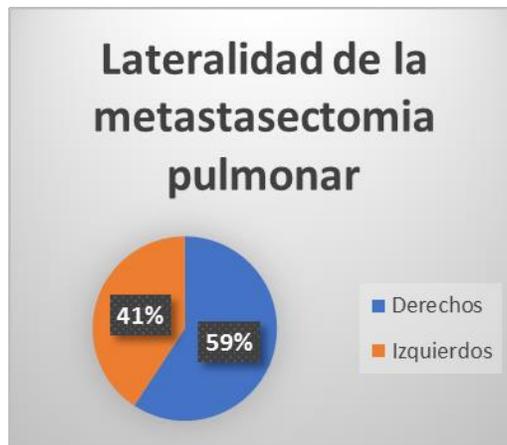


Figura 2. Lateralidad de la metastasectomía pulmonar. 11.1% bilaterales

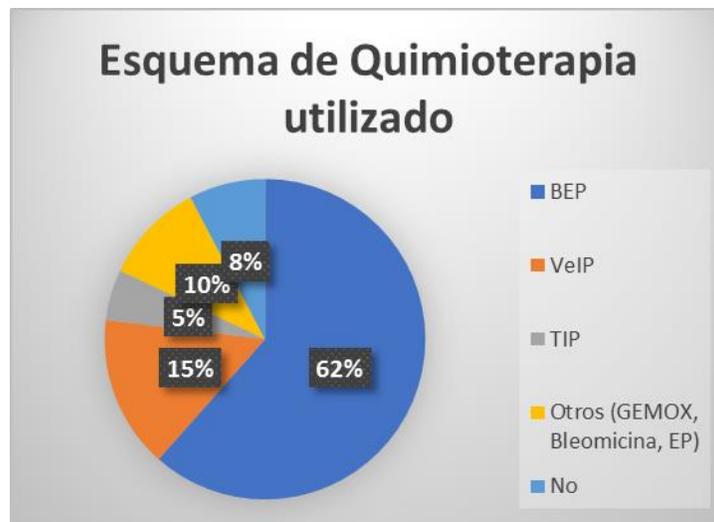


Figura 3. Quimioterapia Utilizada

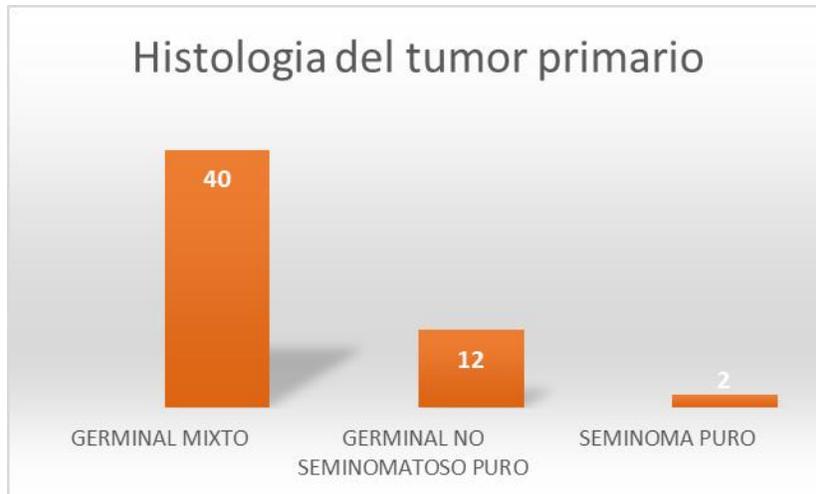


Figura 4. Histología del tumor primario.



Figura 5. Histología del tumor Retroperitoneal

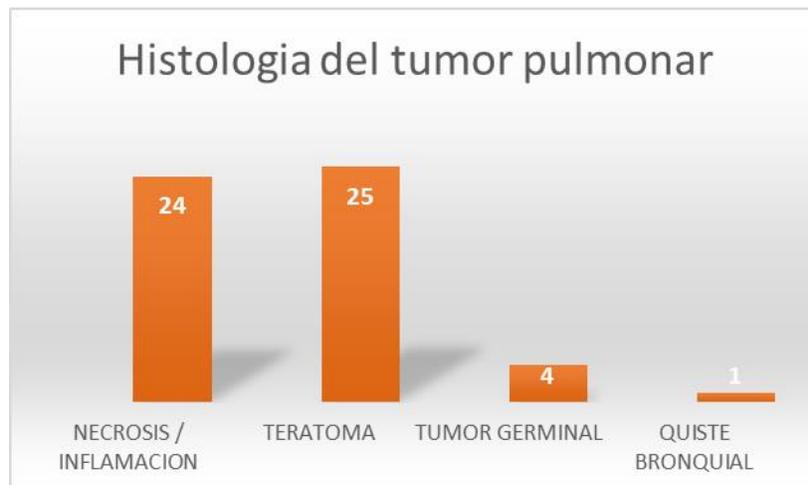


Figura 6. Histología del Tumor pulmonar

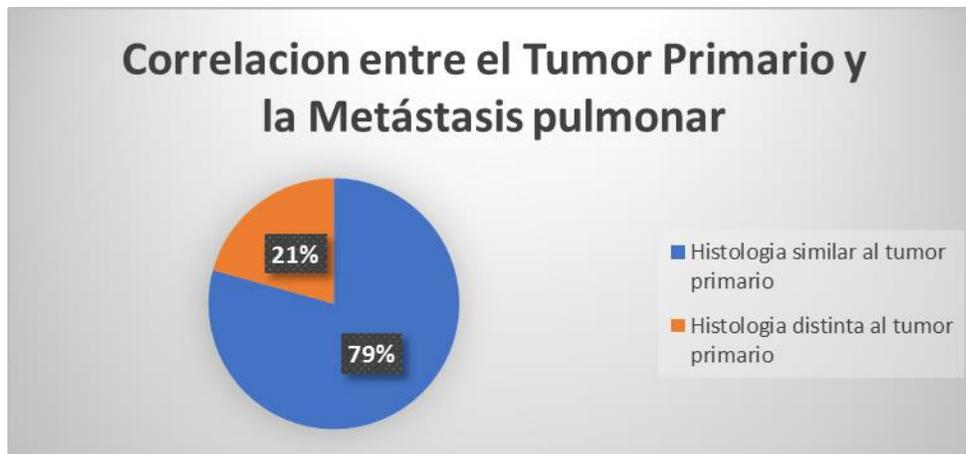


Figura 7. Concordancia histopatológica entre el tumor primario y la metástasis pulmonar

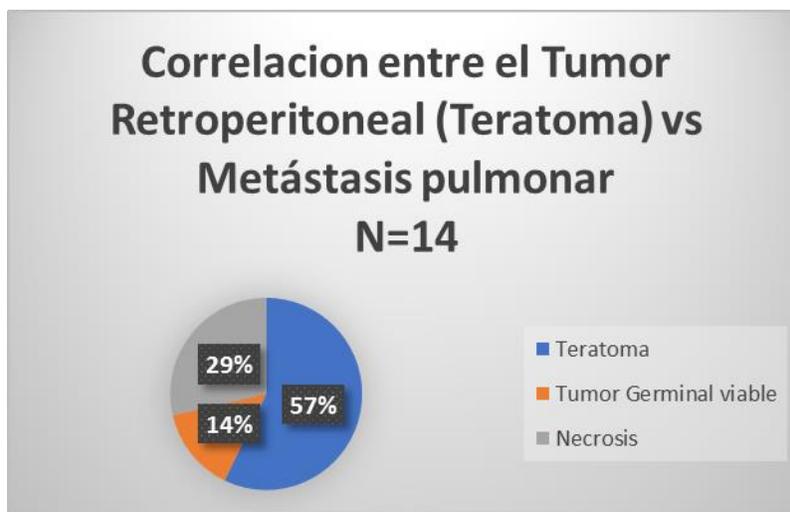


Figura 8. Concordancia histopatológica entre el tumor retroperitoneal y la metástasis pulmonar cuando el reporte del retroperitoneo fue teratoma.

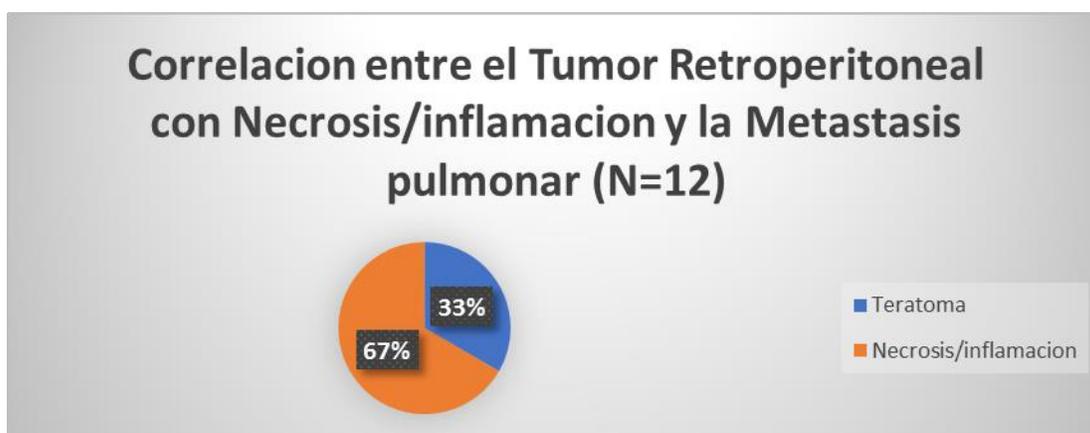


Figura 9. Concordancia histopatológica entre el tumor retroperitoneal y la metástasis pulmonar cuando el reporte del retroperitoneo fue necrosis/inflamación.



Figura 10. Modificación al tratamiento de acuerdo con la histología de la metástasis pulmonar.

**ANEXO 3. AUTORIZACION PARA CONSULTA DE EXPEDIENTES EN EL
DEPARTAMENTO DE ARCHIVO CLINICO DE LA UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA
CMN SIGLO XXI**

A QUIEN CORRESPONDA

ASUNTO: Solicitud de autorización para consulta de expedientes.

Antes que nada, reciba usted un afectuoso saludo de parte de quien firma esta solicitud.

Por medio de la presente se solicita autorización para consultar una serie de expedientes ubicados en el departamento de archivo clínico de la UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, como parte de los procedimientos necesarios para completar el estudio titulado **CORRELACION HISTOPATOLOGICA ENTRE EL TUMOR PRIMARIO Y EL PRODUCTO DE METASTASECTOMIA PULMONAR EN CANCER TESTICULAR METASTASICO Y SU IMPACTO EN EL TRATAMIENTO**, que se presentará como tesis para obtener el título de Cirujano Oncólogo.

Cabe mencionar que no se extraerá ningún expediente del departamento ya que se analizarán y consultarán los mismos en las instalaciones de la unidad, asegurando que se mantendrán en el mismo orden y características en que se encuentren.

Esperando que se nos favorezca con nuestra solicitud y agradeciendo de antemano su atención, quedo de usted.

ATENTAMENTE

Dr. Víctor Manuel Martínez Vargas

Médico Residente de la Subespecialidad de Cirugía Oncológica de la UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

c.c.p. Archivo

ANEXO 4. CLASIFICACIÓN DE COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS

Dindo D, Et Al. Classification of Surgical Complications: A New Proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a Survey. Ann Surg 2004; 240:205-213

Grado	Definición
Grado 1	Cualquier desviación del curso postquirúrgico normal que no requiere tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico ni radiológico Se permiten regímenes terapéuticos como: Antieméticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Incluye infecciones de herida tratadas en cama.
Grado II	Requieren tratamiento farmacológico con otras drogas no incluidas en el rubro previo. Se incluyen Transfusiones sanguíneas y nutrición parenteral total.
Grado III	Requieren Intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
Grado IIIa	Sin anestesia General
Grado IIIb	Bajo anestesia General
Grado IV	Complicación que pone en riesgo la vida (Incluidas complicaciones del SNC)* que requieren manejo en UCI/UTI.
Grado IVa	Disfunción solo de un órgano o sistema (incluyendo diálisis)
Grado IVb	Disfunción multiorgánica
Grado V	Muerte del paciente
Sufijo “d”	Si el paciente sufre alguna complicación al momento del alta (Ver anexo 3), se agrega el sufijo “d” al grado de complicación respectivo. Esta etiqueta indica la necesidad de seguimiento para evaluar por completo la complicación.

***Hemorragia cerebral, EVC isquémico, Hemorragia subaracnoidea, pero excluyendo ataque isquémico transitorio**

SNC: Sistema Nervioso Central, UCI: Unidad de Cuidados Intermedios, UTI: Unidad de Terapia Intensiva.

ANEXO 5. EJEMPLOS CLÍNICOS DE LOS GRADOS DE COMPLICACIÓN

Dindo D, Et Al. Classification of Surgical Complications: A New Proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a Survey. Ann Surg 2004; 240:205-213

Grado	Órgano/Sistema	Ejemplo
Grado 1	Cardiaco	Fibrilación auricular que corrige con K+
	Respiratorio	Atelectasia que requiere fisioterapia
	Neurológico	Confusión transitoria que no requiere manejo
	Gastrointestinal	Diarrea No infecciosa
	Renal	Elevación transitoria de creatinina sérica
	Otros	Infección de herida tratada con la apertura de la misma en cama
Grado II	Cardiaco	Taquicardia que requiere β agonistas para control
	Respiratorio	Neumonía tratada con antibióticos
	Neurológico	Ataque isquémico transitorio que requiere anticoagulantes
	Gastrointestinal	Diarrea Infecciosa que requiere antibióticos
	Renal	Infección de vías urinarias que requiere antibióticos
Otros	Infección de sitio quirúrgico que requiere antibióticos	
Grado IIIa	Cardiaco	Bradycardia que requiere poner marcapasos con anestesia local
	Neurológico	Ver Grado IV
	Gastrointestinal	Biloma luego de resección hepática que requiere drenaje percutáneo
	Renal	Estenosis ureteral post-trasplante que requiere stent
	Otros	Cierre de dehiscencia de herida en quirófano con anestesia local
Grado IIIb	Cardiaco	Tamponade cardiaco luego de cirugía torácica que requiere fenestración
	Respiratorio	Fistula broncopleurales que requiere cierre quirúrgico
	Neurológico	Ver grado IV
	Gastrointestinal	Fuga de anastomosis que requiere relaparotomía
	Renal	Estenosis ureteral post-trasplante que requiere cirugía
	Otros	Infección de herida que ocasiona eventración de intestino.
Grado IVa	Cardiaco	Falla cardiaca que ocasiona síndrome de bajo gasto
	Respiratorio	Falla respiratoria que requiere intubación
	Neurológico	Evento isquémico / Hemorragia cerebral
	Gastrointestinal	Pancreatitis necrotizante
	Renal	Insuficiencia renal que requiere diálisis
Grado IVb	Cardiaco	Igual que IVa, pero con falla renal

Grado V
Sufijo "d"

Respiratorio	Igual que IVa, pero con falla renal
Neurológico	Evento isquémico / Hemorragia cerebral con falla respiratoria
Gastrointestinal	Igual que IVa, pero con inestabilidad hemodinámica
Renal	Igual que IVa, pero con inestabilidad hemodinámica
Muerte del paciente	
Cardiaco	Insuficiencia cardiaca luego de infarto al miocardio (IVa-d)
Respiratorio	Disnea luego de neumonectomía realizada por sangrado masivo posterior a colocación de sonda endopleural (IIIb-d)
Neurológico	Evento isquémico con hemisindrome sensoriomotor (IVa-d)
Gastrointestinal	Incontinencia fecal luego de anastomosis colorrectal que requirió relaparotomía
Renal	Insuficiencia renal residual luego de sepsis con disfunción multiorgánica (IVb-d)
Otros	Ronquera posterior a tiroidectomía (I-d)

ANEXO 6. ETAPIFICACIÓN CLÍNICA DEL CÁNCER TESTICULAR.

Edge S, Greene FL, Page DL, et al. American Joint Committee on Cancer Staging manual. 7th edition. New York: Springer; 2009.

TUMOR PRIMARIO pT			
pTX	Tumor primario no evaluable		
pT0	Sin evidencia de tumor primario (Ej. Cicatriz histológica en testículo)		
pTis	Neoplasia de células germinales intratubular (Carcinoma in Situ)		
pT1	Tumor limitado al testículo y epidídimo, sin invasión linfática/vascular, puede invadir la túnica albugínea pero no la vaginal		
pT2	Tumor limitado al testículo y epidídimo, con invasión linfática/vascular, se extiende a la túnica albugínea e involucra la túnica vaginal		
pT3	Invade el cordón espermático con o sin invasión linfática/vascular		
pT4	Invade el escroto, con o sin invasión linfática/vascular		
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (CLÍNICOS)			
NX	No es posible evaluar ganglios regionales		
N0	Sin metástasis a ganglios regionales		
N1	Metástasis a un ganglio linfático de 2cm o menos en su eje mayor o a múltiples ganglios linfáticos, ninguno mayor de 2cm en su eje mayor.		
N2	Metástasis a un ganglio linfático mayor de 2cm y menor de 5cm en su eje mayor o a múltiples ganglios linfáticos, cualquiera mayor de 2cm y menor de 5cm en su eje mayor.		
N3	Metástasis ganglionares de más de 5cm de eje mayor		
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES POR PATOLOGÍA			
pNX	No es posible evaluar ganglios regionales		
pN0	Sin metástasis a ganglios regionales		
pN1	Metástasis a 1 ganglio linfático regional de 2cm o menos en su eje mayor y 5 o menos ganglios positivos ninguno de más de 2cm en su eje mayor		
pN2	Metástasis a 1 ganglio linfático regional de más de 2cm pero menor de 5cm en su eje mayor y más de 5 ganglios positivos ninguno de más de 5cm en su eje mayor o evidencia de extensión extranodal del tumor		
pN3	Metástasis ganglionares de más de 5cm de eje mayor		
METÁSTASIS A DISTANCIA			
MX	No se pueden evaluar metástasis a distancia		
M0	No hay metástasis a distancia		
M1	Metástasis a distancia presentes		
M1a	Ganglios linfáticos no regionales o pulmón		
M1b	Otros sitios		
MARCADORES TUMORALES SÉRICOS			
Sx	Marcadores tumorales no disponibles o no fueron realizados		
S0	Marcadores tumorales dentro de parámetros normales		
	DHL (U/l)	hCG (mIU/L)	AFP (ng/mL)
S1	<1.5 × N y	<5,000 y	<1,000
S2	1.5–10 × N ó	5,000–50,000 ó	1,000–10,000
S3	>10 × N ó	>50,000 ó	>10,000

Cont. ANEXO 6. ETAPIFICACIÓN CLINICA DEL CANCER TESTICULAR.

Edge S, Greene FL, Page DL, et al. American Joint Committee on Cancer Staging manual. 7th edition. New York: Springer; 2009.

ETAPA	GRUPOS
0	pTis, N0, M0, S0
I	
IA	pT1, N0, M0, S0
IB	pT2–4, N0, M0, S0
IS	Cualquier pT/Tx, N0, M0, S1–3
II	
IIA	Cualquier pT/Tx, N1, M0, S0–1
IIB	Cualquier pT/T x, N2, M0, S0–1
IIC	Cualquier pT/Tx, N3, M0, S0–1
III	
IIIA	Cualquier pT/Tx, Cualquier N, M1a, S0–1
IIIB	Cualquier pT/Tx, N1–3, M0, S2 Cualquier pT/Tx, Cualquier N, M1a, S2
IIIC	Cualquier pT/Tx, N1–3, M0, S3 Cualquier pT/Tx, Cualquier N, M1a, S3 Cualquier pT/Tx, Cualquier N, M1b, Cualquier S

ANEXO 7. CLASIFICACION DE LA OMS DE LOS TUMORES TESTICULARES.

Moch H, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM (eds). WHO classification of tumours of the urinary system and male genital Organs, 4th edn. Lyon: IARC Press, 2016: 189–226

TUMORES DE CELULAS GERMINALES DERIVADOS DE LA NEOPLASIA DE CELULAS GERMINALES IN SITU

- Neoplasia de células germinales no invasiva
 - o Neoplasia de células germinales in situ
 - o Formas específicas de neoplasia de células germinales intratubular
- Tumores de un solo tipo histológico (formas puras)
 - o Seminoma
 - o Seminoma con células de sincitiotrofoblasto
 - o Tumores de células germinales no seminomatosos
 - Carcinoma embrionario
 - Tumor de senos endodérmicos, tipo post-puberal
 - o Tumores trofoblásticos
 - Coriocarcinoma
 - Tumores trofoblásticos no coriocarcinomatosos
 - Tumor trofoblástico de sitio placentario
 - Tumor trofoblástico epitelioides
 - Tumor trofoblástico quístico
 - o Teratoma, tipo post-puberal
 - o Teratoma, con malignidad de tipo somática
- Tumores de células germinales no seminomatosos de más de un tipo histológico
 - o Tumores de células germinales mixtos
- Tumores de células germinales de tipo desconocido
 - o Tumores de células germinales con regresión

TUMORES DE CELULAS GERMINALES NO RELACIONADOS A LA NEOPLASIA DE CELULAS GERMINALES IN SITU

- Tumor espermatocítico
- Teratoma, tipo prepuberal
 - o Quiste dermoide
 - o Quiste epidermoide
 - o Tumor neuroendocrino bien diferenciado (teratoma monodérmico)
- Teratoma mixto y tumor de senos endodérmicos, tipo prepuberal
- Tumor de senos endodérmicos de tipo prepuberal

TUMORES DE LOS CORDONES SEXUALES – ESTROMALES

- Tumores puros
 - o Tumor de células de Leydig
 - Maligno
 - o Tumor de células de Sertoli
 - Maligno
 - De células grandes
 - De células grandes intratubular hialinizante
- Tumores de células de la granulosa
 - o Tumor de células de la granulosa del adulto
 - o Tumor de células de la granulosa juvenil
- Tumores del grupo fibroma – tecoma.

Cont. ANEXO 7. CLASIFICACION DE LA OMS DE LOS TUMORES TESTICULARES.

Moch H, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM (eds). WHO classification of tumours of the urinary system and male genital Organs, 4th edn. Lyon: IARC Press, 2016: 189–226

- Tumores de los cordones sexuales – estromales mixtos y no clasificables
 - o Tumor de los cordones sexuales – estromales mixto
 - o Tumor de los cordones sexuales – estromales no clasificable

TUMORES QUE CONTIENEN ELEMENTOS TANTO DE CELULAS GERMINALES COMO DE CORDONES SEXUALES – ESTROMALES.

- Gonadoblastoma

TUMORES TESTICULARES MISCELANEOS

- Tumores epiteliales de tipo ovárico
 - o Cistadenoma seroso
 - o Tumor seroso de malignidad limitrofe
 - o Cistadenocarcinoma seroso
 - o Cistadenoma mucinoso
 - o Tumor mucinoso limitrofe
 - o Cistadenocarcinoma mucinoso
 - o Adenocarcinoma endometriode
 - o Adenocarcinoma de células claras
 - o Tumor de Brenner
- Xantogranuloma juvenil
- Hemangioma

TUMORES HEMATOLINFOIDES

- Linfoma B difuso de células grandes
- Linfoma folicular
- Linfoma de células T/NK extraganglionar, tipo nasal
- Plasmocitoma
- Sarcoma mieloide
- Enfermedad de Rosai – Dorfman

TUMORES DE LOS CONDUCTOS COLECTORES Y RETE TESTIS

- Adenoma
- Adenocarcinoma

20. BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik, M, Et Al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012.
2. Trabert B, Chen J, Devesa S. Et al. International patterns and trends in testicular cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1973-2007. *Andrology*. 2015 January ; 3(1): 4–12.
3. Turnbull C, Rahman N. Genome-wide association studies provide new insights into the genetic basis of testicular germ-cell tumour. *International Journal of Andrology*. 2011; 34:e86–e96.
4. Dong C, Hemminki K. Modification of cancer risks in offspring by sibling and parental cancers from 2,112,616 nuclear families. *International Journal of Cancer*. 2001; 92:144–150.
5. Le Cornet C, Lortet-Tieulent J, Forman D et al (2013) Testicular cancer incidence to rise by 25 % by 2025 in Europe? Modelbased predictions in 40 countries using population-based registry data. *Eur J Cancer* 50(4):831–839
6. Secretaría de Salud. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México: Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2010. México, D. F.
7. Mohar A, Frías-Mendivil M, Suchil-Bernal L, Mora-Macias T, de la Garza JG. Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Salud Publica Mex*. 1997;39(4):253-258.

8. Acosta CB, González FE, Ramírez RG, Medina RI, Fernández GI, Borja AV. Encuesta Nacional de Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social ENCOPRVENIMSS. México, IMSS. 2010 p. 145-148.
9. Martínez Y, Escudero P, Arias R, Barrios F. Epidemiología del cáncer en pacientes adultos del Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir Cir* 2013;81:508-516
10. SEER Cancer Statistics. 2014. Available at: seer.cancer.gov.
11. Stevenson S, Lowrance W. Epidemiology and Diagnosis of Testis Cancer. *Urol Clin N Am* 42 (2015) 269–275
12. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:252–71.
13. Fossa SD, Chen J, Schonfeld SJ, et al. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. men. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1056–66.
14. Wood HM, Elder JS. Cryptorchidism and testicular cancer: separating fact from fiction. *J Urol* 2009; 181:452–61.
15. Hemminki K, Chen B. Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. *Int J Androl* 2006; 29:205–10.
16. Meeks JJ, Sheinfeld J, Eggener SE. Environmental toxicology of testicular cancer. *Urol Oncol* 2012;30: 212–5.
17. Lacson JC, Bernstein L, Cortessis VK. Potential impact of age at first marijuana use on the development of nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Cancer* 2013;119:1284–5.

18. Eisenberg ML, Li S, Brooks JD, et al. Increased risk of cancer in infertile men: analysis of US claims data. *J Urol* 2014;193:1596–601.
19. Cooper ML, Kaefer M, Fan R, et al. Testicular microlithiasis in children and associated testicular cancer. *Radiology* 2014;270:857–63.
20. Heller HT, Oliff MC, Doubilet PM, et al. Testicular microlithiasis: prevalence and association with primary testicular neoplasm. *J Clin Ultrasound* 2014; 42:423–6.
21. Scardino PT, Linehan M, Zelefsky M, et al. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. 4th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
22. Powles TB, Bhardwa J, Shamash J, et al. The changing presentation of germ cell tumours of the testis between 1983 and 2002. *BJU Int* 2005;95:1197–200.
23. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Et Al. Guidelines in Testicular Cancer: 2015 Update. *European Urology*, Volume 68, Issue 6, December 2015, Pages 1054-1068
24. Edge S, Greene FL, Page DL, et al. *American Joint Committee on Cancer Staging manual*. 7th edition. New York: Springer; 2009.
25. Looijenga L, Wolter Oosterhuis J. Pathogenesis of testicular germ cell tumours. *Reviews of Reproduction* (1999) 4, 90–100
26. Kristensen DM, Sonne SB, Ottesen AM, Perrett RM, Nielsen JE, et al. Origin of pluripotent germ cell tumours: the role of microenvironment during embryonic development. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 288: 111–8.
27. Molyneaux K, Wylie C. Primordial germ cell migration. *Int J Dev Biol* 2004; 48: 537–44.

28. Rajpert-de Meyts E, Høie-Hansen CE. From gonocytes to testicular cancer: the role of impaired gonadal development. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1120: 168–80.
29. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: mechanistic insights and potential new downstream effects. *Fertil Steril* 2008; 89: e33–8.
30. Elzinga-Tinke J, Dohle GR, Looijenga L. Etiology and early pathogenesis of malignant testicular germ cell tumors: towards possibilities for preinvasive diagnosis. *Asian Journal of Andrology* (2015) 17, 381–393
31. Grigor KM. A new classification of germ cell tumours of the testis. *Eur Urol* 1993; 23: 93–100.
32. Ulbright TM, Amin MB, Balzer B, et al. Germ cell tumours. In: Moch H, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM (eds). *WHO classification of tumours of the urinary system and male genital Organs*, 4th edn. Lyon: IARC Press, 2016: 189–226
33. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin D, Whelan S. *International classification of disease for oncology (ICD-O)*. 3rd. World Health Organization. 2000
34. 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
35. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997;15: 594–603.

36. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, et al. Predictors of occult metastasis in clinical stage I nonseminoma: a systematic review. *J Clin Oncol* 2003;21:4092–4099.
37. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Dienemann H. Thoracic Metastasectomy for Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *J Thorac Oncol*. 2010;5: S182–S186.
38. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy— results from an international study group. *J Clin Oncol* 2001;19: 2647–2657.
39. Oldenburg J, Alfsen GC, Lien HH, et al. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *J Clin Oncol* 2003;21:3310 –3317.
40. Besse B, Grunenwald D, Flechon A, et al. Nonseminomatous germ cell tumors: assessing the need for postchemotherapy contralateral pulmonary resection in patients with ipsilateral complete necrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:448 – 452.
41. Sadeghi N, Badalato G, Kates M, McKiernan J. Management of residual non-retroperitoneal disease following chemotherapy for germ cell tumor. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 29 (2011) 837–841
42. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Albers P, Beyer J, Kollmannsberger C, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol*. 2004;15:1377-99.

43. Fizazi K, Culine S, Kramar A, Amato RJ, Bouzy J, Chen I, et al. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2004;22:3868-76
44. Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A, Chen I, Salvioni R, Hartmann JT, et al. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. *Ann Oncol*. 2008;19:259-64.
45. Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:657-70.
46. Putra LJ, Lawrentschuk N, Ballok Z, Hannah A, Poon A, Tauro A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluation of germ cell tumor after chemotherapy. *Urology*. 2004;64:1202-7.
47. Germa-LLuch JR, Garcia Dm X, Maroto P, Paz-Ares L, Arranz JA, Guma J, et al. Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol*. 2002;42:553-62.
48. Hartmann JT, Candelaria M, Kuczyk MA, Schmoll HJ, Bokemeyer C. Comparison of histological results from the resection of residual masses at different sites after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours. *Eur J Cancer*. 1997;336:843-7.
49. Steyerberg EW, Keizer HJ, Messemer JE, Toner GC, Schraffordt KH, Fossa SD, et al. Residual pulmonary masses after chemotherapy for metastatic

- nonseminomatous germ cell tumor. Prediction of histology. ReHiT Study Group. *Cancer*. 1997;79:345-55.
50. Putra LJ, Lawrentschuk N, Ballok Z, Hannah A, Poon A, Tauro A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluation of germ cell tumor after chemotherapy. *Urology*. 2004;64:1202-7.
51. Kollmannsberger C, Oechsle K, Dohmen BM, Pfannenberger A, Bares R, Claussen CD, et al. Prospective comparison of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography with conventional assessment by computed tomography scans and serum tumor markers for the evaluation of residual masses in patients with nonseminomatous germ cell carcinoma. *Cancer*. 2002;94:2353-62.
52. Sugimura J, Foster RS, Cummings OW, Kort EJ, Takahashi M, Lavery TT, et al. Gene expression profiling of early- and late-relapse nonseminomatous germ cell tumor and primitive neuroectodermal tumor of the testis. *Clin Cancer Res*. 2004;10:2368-78.
53. Hartman JT, Candelaria M, Kuczyk MA, et al. Comparison of Histological Results from the Resection of Residual Masses at Different Sites After Chemotherapy for Metastatic Non-seminomatous Germ Cell Tumours. *European Journal of Cancer*. 1997;33(6):843-847.
54. Tognoni PG, Foster RS, McGraw P, et al. Combined post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection and resection of chest tumor under the same anesthetic is appropriate based on morbidity and tumor pathology. *J Urol* 1998;159:1833–5.

55. Toner GC, Panicek DM, Heelan RT, et al. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: Recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 1990;8:1683–94.
56. Kesler KA, Brooks JA, Rieger KM, et al. Mediastinal metastases from testicular nonseminomatous germ cell tumors: Patterns of dissemination and predictors of long-term survival with surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:913–23.
57. Liu D, Abolhoda A, Burt ME, et al. Pulmonary metastasectomy for testicular germ cell tumors: A 28-year experience. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1709 –14.
58. Tiffany P, Morse MJ, Bosl G, et al. Sequential excision of residual thoracic and retroperitoneal masses after chemotherapy for stage III germ cell tumors. *Cancer* 1986;57:978–83.
59. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Testicular Cancer. Version 1.2015
60. Dindo D, Et Al. Classification of Surgical Complications: A New Proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a Survey. *Ann Surg* 2004; 240:205-213.
61. Hartmann JT, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Candelaria M, Bokemeyer C. Postchemotherapy resections of residual masses from metastatic non-seminomatous testicular germ cell tumors. *Annals of Oncology* 1997(8): 531-538.
62. Steyerberg EV, Keizer HJ, Stoter G et al. Predictors of residual mass histology following chemotherapy for metastatic non-seminomatous testicular cancer. A quantitative overview of 996 resections. *Eur J Cancer* 1994; 30: 1231-9

63. Liu D, Abolhoda A, Burt ME, Martini N, Bains MS, Downey RJ, et al. Pulmonary metastasectomy for testicular germ cell tumors: A 28-year experience. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:1709–14
64. Horvath LG, Mccaughan BC, Stockler M, Boyer J. Resection of residual pulmonary masses after chemotherapy in patients with metastatic non-seminomatous germ cell tumours. *Internal Medicine Journal* 2002; 32: 79–83