



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**TASA DE RESPUESTA CON ESQUEMA BEP MODIFICADO VS BEP ESTÁNDAR EN PACIENTES CON  
TUMORES GERMINALES ETAPA CLÍNICA II Y III EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO  
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

TESIS PROFESIONAL  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA MÉDICA

PRESENTA:  
**DR ENRIQUE JOSÉ ZAMUDIO LOZOYA**  
RESEDENTE DE ONCOLOGÍA MÉDICA HO CMN S XXI

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES  
**DR. SAMUEL RIVERA RIVERA**  
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA  
IMSS HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**CIUDAD DE MEXICO OCTUBRE 2019**



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.



### Dictamen de Aprobación

Martes, 12 de febrero de 2019

Ref. 09-B5-61-2800/201900/ 0 4 3 5

Dr. Samuel Rivera Rivera  
SUBDIRECCION MEDICA, HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL  
SIGLO XXI  
D.F. Sur

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **Tasa de Respuesta con esquema BEP modificado vs BEP estándar en pacientes con tumores germinales etapa clínica II y III en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI**, fue sometido a la consideración de este Comité Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2019-785-014.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comité en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación al Comité de Ética en Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,

  
Dr. Fabio Salamanca Gómez  
Presidente  
Comité Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:  
Se anexa dictamen y comentarios  
SN/ iah. F-CNIC-2018-212

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## Contenido

Marco Teórico.....	4
Planteamiento del problema.....	15
Justificación.....	15
Hipótesis.....	16
OBJETIVOS.....	17
<b>Objetivo General</b> .....	17
<b>Objetivo primario:</b> .....	17
<b>Objetivos secundarios:</b> .....	17
Material y métodos.....	19
Criterios de inclusión.....	21
Criterios de exclusión.....	21
Variables .....	22
Nombre de la variable: Edad.....	22
Análisis estadístico.....	29
Aspectos Éticos .....	30
RESULTADOS .....	34
DISCUSIÓN .....	38
CONCLUSIÓN.....	39
Anexo 1 Formulario de recolección de datos .....	40
Anexo 2: Consentimiento Informado para el estudio.....	41
Anexo 3 Carta anuencia de bioseguridad.....	44
Anexo 4 Esquemas de tratamiento a utilizar .....	45
Anexo 5 Criterios de respuesta RECIST 1.1 .....	46
Anexo 6 Grupos pronostico .....	47
Anexo 7 Toxicidades a valorar según CTCAE .....	48
BIBLIOGRAFIA.....	52

## Marco Teórico

El cáncer testicular es el tumor maligno más común en hombres de 15 a 35 años y representa el 1% de todos los cánceres en hombres. (Siegel RL, 2017). En el 2017 se esperan en México aproximadamente 400 muertes por esta neoplasia y una tasa de supervivencia a 5 años de 95%. (Siegel RL, 2017)

Institución, Hospital o Clínica	Pene	Riñón	Vejiga	Testículo	Próstata
Hospital General de Zona del IMSS, Pachuca.	1	9	14	4	34
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán, México, D.F.	0	80	76	32	106
Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez, México, D.F.	0	3	0	0	5
Hospital Henry Dunant, Cuernavaca, Morelos.	3	7	0	14	80
Hospital Centenario Morelos, Morelos, ISSSTE.	2	3	0	4	28
Hospital Santa Lucía, Acapulco, Guerrero.	2	3	6	0	15
Hospital Juárez de México, México, D.F.	18	68	63	119	144
Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, D.F.	7	4	15	27	101
Hospital Ángeles Querétaro, Querétaro.	1	6	5	5	23
Hospital Central Militar, México, D.F.	14	54	57	25	184
Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F.	51	207	116	443	404
Hospital General Regional 220, IMSS. México, D.F.	4	7	8	12	14
Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, México, D.F.	58	564	299	504	1017
Hospital Pemex Picacho, México, D.F.	0	37	11	14	239
Hospital General de México, México, D.F.	48	224	284	635	297
ISSEMYM Uro-Oncología, México, D.F.	6	18	8	51	120
Centro Hospitalario La Raza, IMSS, México, D.F.	2	46	55	0	44
Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, México, D.F.	0	42	31	18	65
Hospital Juárez de México, México, D.F.	19	33	88	69	155
<b>Total general</b>	<b>236 (3.0%)</b>	<b>1415 (18.0%)</b>	<b>1136 (14.4%)</b>	<b>1976 (25.2%)</b>	<b>3075 (39.2%)</b>

Se trata de una neoplasia altamente quimiosensible con altas tasas de curación incluso en etapas avanzadas. Ante este escenario, los tópicos sobre toxicidad han adquirido especial importancia. El esquema más ampliamente utilizado en primera línea de los

pacientes con enfermedad avanzada es una combinación de cisplatino, etopósido y bleomicina (esquema BEP) y tiene tasas de respuesta que superan el 90%. Se administra por 5 días consecutivos y en los días 1, 8 y 15 del ciclo se administran dosis adicionales de bleomicina a dosis de 30 UI, dosis estándar. La toxicidad esperada por este esquema es principalmente la mielosupresión asociada a etopósido, así como la toxicidad pulmonar en relación a bleomicina. (1)

En la era previa al cisplatino, los doctores Samuels y Howe exploraron agregar la Bleomicina al tratamiento con vinblastina y comparándolo con agente único actinomicina-D, lo cual resultó en un 32% de respuestas completas en 50 pacientes y una remisión mayor a 2 años en aquellos que habían obtenido la respuesta completa. (2).

Posteriormente con la introducción del cisplatino al esquema de tratamiento de vinblastina más bleomicina, conocido como PVB, realizado por el Dr. Einhorn y Donahue en la universidad de indiana en 1974. En este estudio los pacientes con cáncer de testículo avanzado recibieron 4 ciclos de PVB. Los pacientes que obtuvieron respuesta, además se otorgó tratamiento de mantenimiento con vinblastina por 21 meses más. Los pacientes con persistencia de ganglios retroperitoneales se sometieron a resección de ganglios retroperitoneal (RPLND, por sus siglas en ingles). Treinta y tres de 47 pacientes, alcanzaron respuesta completa con la quimioterapia sola lo cual se tradujo en una supervivencia a 5 años del 64% un gran incremento de la misma en comparación con el esquema vigente en esa época basado en actinomicina-D. Lo anterior derivó en la aprobación del cisplatino como agente estándar, incluso sin la realización de un ensayo aleatorizado. (2)

Finalmente investigadores de la Universidad de Indiana y el grupo de estudio del cáncer del sudeste (SECSG, por sus siglas en inglés) estudiaron el etopósido como una alternativa a la vinblastina. Se realizó un estudio fase III aleatorizado en el que se incluyeron 244 pacientes los cuales se aleatorizaron a recibir 4 ciclos de PBV o BEP a las dosis que actualmente se utilizan. Setenta y ocho por ciento de los pacientes fueron curados con esquema BEP comparado con 66% en el brazo de PVB. En el brazo de PVB hubo 61% de respuestas completas comparado con 60% en el brazo de BEP. Además se observaron respuestas duraderas en el brazo de BEP. Otro punto importante es que el grupo de pacientes que recibió BEP se asocia con una menor toxicidad neuromuscular. Por lo anterior se estableció como tratamiento estándar el esquema BEP. (3)

A partir de ese momento los estudios fueron enfocados hacia la mejora del esquema para reducir su toxicidad y mejorar su efectividad por lo que se han hecho modificaciones a la manera de aplicar el esquema.

El grupo de estudio de tumores germinales de Australia y Nueva Zelanda (ANZGCTG, por sus siglas en inglés) realizó un estudio fase III aleatorizado, en el cual se reclutaron 166 pacientes comparando en un brazo (A) el esquema convencional de BEP por 3 ciclos vs brazo (B) cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> IV día 1, Etopósido 120 mg/m<sup>2</sup> IV día 1-3 y Bleomicina 30 UI día 1 por 4 ciclos. Las tasas de respuesta fueron similares en ambos grupos 88 vs 87% de respuestas completas en ambos grupos respectivamente. La supervivencia fue significativamente mejor en el brazo A con un total de 3 vs 13 muertes respectivamente, HR 0.22 IC95% 0.06-0.77. Las muertes asociadas a cáncer fueron de 1 vs 9 respectivamente. Las toxicidades hematológicas fueron similares

ninguna con significancia estadística, en cuanto a toxicidades no hematológicas la náusea/vomito se presentó en un 57 vs 74% respectivamente y de manera estadísticamente significativa. El resto de las toxicidades incluyendo la pulmonar aunque con una tendencia mayor en el Brazo A no fue de manera significativa. Posteriormente se haría una actualización en cuanto al seguimiento de los pacientes en donde permanece presente la superioridad del esquema estándar. (4) (5)

Luego de que el IGCCCG (International Germ-Cell Cancer Collaborative Group) establecieron los grupos pronósticos de riesgo en Seminoma y no seminoma se hicieron ajustes en cuanto al número de ciclos y esquema a utilizar sobre todo en aquellos de buen riesgo (6). Se ha establecido para pacientes de buen riesgo con tumores no seminomatosos que hay equivalencia entre usar 3 ciclos de BEP o 4 ciclos de EP. Lo anterior con base a los resultados del estudio del GETUG (Grupo Genitourinario de la Federación Francesa de Centros Cancerológicos) que aleatorizaron de 1993 a 1997 a 270 pacientes a recibir 3 ciclos de BEP vs 4 ciclos de EP. Las respuestas favorables fueron similares en ambos grupos 95 vs 97% respectivamente sin diferencia estadísticamente significativa. En cuanto a la toxicidad hubo más neutropenia grado 3 y 4 en el grupo de EP pero sin diferencia significativa en cuanto a neutropenia febril. En cuanto a las toxicidades no hematológicas incluso la pulmonar sin diferencias significativas. Por lo que se establece la no inferioridad de 4 ciclos de EP respecto a 3 ciclos de BEP. (7)

Hasta ese momento los resultados en cuanto a las respuestas y tasas de supervivencia a 5 años eran mayores a 90% en pacientes de buen riesgo no así en aquellos pacientes de pobre riesgo en donde la supervivencia a 5 años caen hasta el 50% (6).



Lo que ha llevado a la búsqueda de mejores esquemas de tratamiento así como la reducción de las toxicidades. Una de las más preocupantes ha sido la toxicidad pulmonar asociada a la bleomicina por lo que, de manera inicial, se exploró la posibilidad de eliminarla del esquema BEP. Un estudio realizado por la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) se aleatorizaron 395 pacientes con tumores no seminomatosos de buen riesgo a 2 brazos para recibir BEP 4 ciclos vs EP 4 ciclos respectivamente. Las toxicidades hematológicas fueron similares sin diferencia significativa. En cuanto a las toxicidades no hematológicas de destacar la pulmonar la cual presento mayor disminución en el grupo de BEP esto en cuanto a capacidad vital forzada 3.9 vs 0% respectivamente así como la capacidad de difusión de monóxido de carbono una disminución de 20 vs 2% respectivamente de manera significativa ambas. En cuanto a las tasas de respuesta después de la quimioterapia se observaron respuestas completas en un 92 vs 85% a favor de BEP de manera significativa. No se logró demostrar una diferencia en cuanto a supervivencia o tiempo a la progresión, debido probablemente a los tratamientos de salvamento utilizados en los que no obtuvieron respuestas completas (8). Lo anterior denota la importancia de la bleomicina en el tratamiento de este tipo de tumores y como no agregarla al tratamiento impacta en los resultados oncológicos.

La bleomicina es un antibiótico con propiedades anticancerígenas producida por el *Streptomyces verticillus*. Tiene efecto en la fase G2 del ciclo celular inhibiendo la síntesis de ADN, mediante la unión al ADN genera una ruptura de una o ambas cadenas. Tiene pobre disponibilidad vía oral por lo que su administración debe de ser intravenosa, se ha propuesto que la administración en infusión está asociada a un

menor riesgo de toxicidad que su aplicación en bolos. Su eliminación es principalmente renal con una vida media de 4 hrs por lo que el 60% se excreta en las primeras 24 hrs. La enzima bleomicina hidrolasa es la encargada de inactivar y metabolizar el metabolito, esta enzima se encuentra de manera deficiente en piel y pulmón, de ahí su toxicidad. (9)

El espectro clínico que abarca la toxicidad pulmonar por bleomicina es disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono, la toxicidad puede manifestarse como neumonitis subaguda o crónica que posteriormente puede evolucionar a fibrosis intersticial y muerte. Las principales manifestaciones clínicas son tos no productiva, disnea e infrecuentemente fiebre y dolor pleurítico. Esta se puede presentar según distintas series desde 20 a 40%, con una mortalidad asociada a esta de 1-3%. (10)

La toxicidad pulmonar por bleomicina está en relación a un proceso de inflamación y fibrosis. Lo anterior por la presencia de daño al endotelio por presencia de radicales libres y citocinas proinflamatorias como son IL-1, TNF alfa, IL-6 las cuales son producidas por macrófagos estimulados por la bleomicina que generan edema perivascular y la infiltración por macrófagos, neutrófilos y linfocitos. Estos últimos además contribuyen al daño al promover apoptosis por medio de la vía Fas-FasL. La persistencia del fenómeno inflamatorio por la constante exposición a bleomicina genera la activación de fibroblastos a través de fibronectina producida por citocinas profibroticas como TGF- $\beta$  o el PDGF, que además estimula la producción de colágeno y otras proteínas de matriz extracelular. Y de manera ulterior contribuye a la pérdida de la arquitectura del parénquima pulmonar por la fibrosis. (9)

Los factores de riesgo más importantes para toxicidad pulmonar aguda son pobre

función renal (tasa de filtración glomerular  $<80\text{mL}/\text{min}$ ), edad mayor a 40 años, altas dosis de cisplatino y cirugía pulmonar y dosis acumuladas de por vida mayor a 300 UI para toxicidad pulmonar tardía. (11)

La toxicidad pulmonar puede ser aguda o tardía, principalmente presentándose durante el tratamiento a las 6 a 12 semanas, aunque puede variar e incluso no estar asociado a la dosis acumulada de bleomicina. Incluso se comenta que la presencia de toxicidad pulmonar se puede presentar más de 2 años después a la conclusión del tratamiento. (12)

La mejor herramienta diagnóstica para evaluar la toxicidad pulmonar por bleomicina es la medición de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), el FEV1 y FVC (11). Aunque no hay un punto de corte las recomendaciones internacionales son de suspender el uso de bleomicina si hay una disminución de 25 a 30% del valor de DLCO basal. No hay una adecuada correlación entre los cambios en la prueba de DLCO y alteraciones radiológicas o clínicas y su impacto en la supervivencia global. (13)

Los valores obtenidos de la Espirometría son 3 principalmente, capacidad vital forzada (FVC), volumen total exhalado en una exhalación forzada; volumen exhalado en el primer segundo (FEV1) y la relación FEV1/FVC.

El valor de la medición la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) nos habla de la habilidad de los pulmones para transferir un gas inhalado del aire hacia las células sanguíneas a través de los capilares pulmonares. Es uno de los valores de función respiratoria más importantes.

En relación a lo anterior se recomienda el uso de estudios de tomografía computada

ante la presencia de síntomas de toxicidad pulmonar. (13)

En México en un estudio transversal realizado por el Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI del IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social) se reportan de 2005 a 2012 un total de 1690 casos nuevos de cáncer de testículo, lo que representa alrededor de 190 casos por año (14). Al momento no contamos con algún estudio que nos hable de las respuestas al tratamiento estándar o esquemas alternos en población mexicana

Recientemente se ha publicado un estudio que muestra un aumento en la incidencia de tumores germinales de testículo y que la raza que ha presentado un incremento significativo dentro de la población estadounidense son los hispanos, se prevé que para 2026 sobrepase la incidencia de la raza blanca no hispana (15). Así mismo en otro estudio se observa en análisis univariado que el ser hispano se asocia a una menor supervivencia (HR 1.47 IC 95% 1.29-1.67). Ya en análisis multivariado no representa un factor de riesgo para mortalidad. Además se hace mención de que hay un mayor retraso en cuanto al inicio de los síntomas y el diagnóstico clínico de 28 vs 63 días en no hispanos e hispanos respectivamente. Y siendo mayor tamaño tumoral así como etapas más avanzadas, EC II-III 38.7 vs 53.8% respectivamente (16).

Como se ha mencionado previamente no ha habido grandes cambios en cuanto a la eficacia desde la introducción como tratamiento de primera línea del esquema BEP a mediados de los años 80's. La administración de 3 o 4 ciclos, dependiendo de la escala de riesgo del IGCCCG, administrados de manera trisemanal es el protocolo de tratamiento más usado de manera internacional. En los grupos de pobre riesgo se han realizado esfuerzos más por la intensificación del tratamiento agregando más drogas,

como son taxanos y mostazas nitrogenadas al tratamiento así como el uso de altas dosis de quimioterapia o la intensificación del tratamiento dependiendo de la disminución de los marcadores tumorales después del primer ciclo de BEP.

La dosis intensidad se deberá de mantener durante el tratamiento ya que se ha demostrado que esquemas con dosis menores están asociados a peores resultados. Como se comentó previamente el estudio realizado por el grupo de tumores germinales de Australia y Nueva Zelanda se aleatorizaron a 166 pacientes para recibir 3 ciclos de BEP estándar o 4 ciclos de BEP modificado. El estudio debió cerrar de manera prematura debido a que el brazo de BEP modificado demostró ser inferior. (5)

También han intentado la aplicación de dicho esquema con dosis de cisplatino y etopósido de manera bisemanal, por 3 o 4 ciclos, con bleomicina de manera semanal continua de 9 a 12 semanas, dependiendo el grupo de riesgo. Esto realizado por el grupo de tumores germinales de Australia y Nueva Zelanda, en un estudio fase 2 de 1 solo brazo. Cuarenta y tres pacientes se sometieron a dicho esquema, en donde el objetivo primario era la factibilidad y tolerancia del esquema. Ochenta y siete por ciento de los pacientes logro concluir el esquema, obteniendo tasas de respuesta en grupo de buen riesgo de 87%, 56% en riesgo intermedio y 50% en pobre riesgo. En cuanto a la toxicidad pulmonar hasta un 25% de los pacientes suspendió el uso de bleomicina debido a la disminución asintomática de DLCO. (17)

En cuanto a la toxicidad y la actividad antitumoral por bleomicina, anteriormente se pensaba estaba asociada al método de administración, es decir, en bolo o en infusión continua. Lo cual no ha logrado demostrarse en estudios prospectivos. Un estudio in vivo de líneas celulares de pacientes heterotransplantados con cáncer de testículo, no

encontró diferencias significativas en cuanto a la actividad antitumoral o toxicidad en el estudio histológico entre la aplicación infusional o en bolos de bleomicina cuando las mismas dosis acumuladas eran comparadas (18). Lo cual es consistente con un estudio de previo en donde se analiza de igual manera la administración en bolo versus infusional, donde no hubo diferencias significativas en cuanto a toxicidad pulmonar. (19)

La modificación en cuanto a la manera de administrar la bleomicina también se ha explorado en neoplasias hematológicas, principalmente Linfoma no Hodgkin, en donde en 2 estudios de 1982 se evaluó la administración de manera infusional de bleomicina como primera línea de tratamiento o en pacientes refractarios. En el estudio de Ginsberg et al se realizó medición de la concentración sérica de bleomicina, donde se reporta se mantiene estable durante la administración y cae drásticamente 2 hrs posterior al término de la infusión. No se documentó toxicidad pulmonar de manera clínica. En cuanto a tasas de respuesta 18 de 21 pacientes tuvieron respuestas objetivas(20). Hollister et al de igual manera evalúa el uso de bleomicina de manera infusional, pero asociado a vincristina. No detectan aumento en cuanto toxicidad pulmonar o disminución en la tasa de respuesta objetiva(21).

En 2017 Shamash y colaboradores publicaron un estudio fase 3, en donde se compara el uso de BEP estándar con dosis semanales de bleomicina versus la administración infusional de bleomicina en 72 hrs. Se reclutaron 212 pacientes con tumores germinales metastasicos de buen riesgo por IGCCCG, se dio un seguimiento promedio de 2.5 años. No hubo diferencia significativa de la toxicidad entre los 2 brazos, aunque se observa una mayor toxicidad grado 2 en brazo infusional. El estudio no demostró

ventajas de la administración infusional de bleomicina sobre el esquema estándar. En el estudio se propone el uso de una escala para documentar los cambios por tomografía: grado 1 cambios representados por opacidad linear subpleural sutil y fina, grado 2 cambios más pronunciados que en el grado uno pero sin la presencia de coalescencia o consolidación, grado 3 cambios más difusos con presencia de consolidación. Otro punto a resaltar de éste estudio, es el uso de tomografía computada convencional (TC) como método para valorar el parénquima pulmonar y no tomografía de alta resolución, apoyado sobre el uso de la TC convencional en la práctica diaria, las mediciones se realizaron de manera basal, a los 21 días, al finalizar el tratamiento y a los 1 y 2 años (22). Sin embargo, existe poca información sobre la toxicidad que estos esquemas presentan, particularmente la toxicidad pulmonar. (Tandstad, 2009)

En nuestro hospital la propuesta es dar un tratamiento modificado en el uso de bleomicina para optimizar la asistencia y el apego al tratamiento de los pacientes, con tasas de respuesta equivalentes y sin incremento de la toxicidad, previa evaluación de la toxicidad pulmonar como efecto limitante.

## **Planteamiento del problema**

El cáncer testicular es una neoplasia con altas tasas de curación. En la actualidad los esfuerzos se centran en la búsqueda de mejores formas de administración que disminuyan la toxicidad aguda y tardía.

El principal agente del tratamiento es el cisplatino, ya con evidencia de que la modificación de las dosis tiene un impacto en la eficacia del tratamiento, nuestro esquema utiliza las mismas dosis solo con un cambio en la manera de administrar bleomicina. Además sin esperar un aumento en la toxicidad pulmonar debido a que se realiza de manera intermitente permitiendo una adecuada eliminación del medicamento.

En nuestro hospital, tomando en cuenta que no hay diferencia significativa en cuanto a actividad antitumoral o toxicidad pulmonar en el uso de bleomicina de manera infusional o en bolos la propuesta es dar un tratamiento modificado en los días de administración de la bleomicina para optimizar la asistencia y el apego al tratamiento de los pacientes sin comprometer la efectividad o incrementar la toxicidad. De esta manera se propone un esquema de aplicación acortado, con administración de bleomicina en bolo los días 1, 3 y 5.

## **Justificación**

Dado que el cáncer de testículo responde al manejo de quimioterapia con una alta tasa de respuesta, y que no se ha comprobado toxicidad agregada con el uso de bleomicina de manera infusional o en bolo, se pretende implementar y optimizar el uso de un esquema que sea equivalente reducido en días de aplicación que permita un mayor apego por parte de los pacientes en centros de alta carga asistencial y reducción de costos y tiempos de asistencia al área de administración de tratamiento.



Ante la ausencia de evidencia sólida que apoye el uso de esquemas acortados de bleomicina, etopósido y cisplatino, es necesario realizar estudios prospectivos que comparen la administración estándar vs modificado.

## **Hipótesis**

El esquema BEP modificado en días de aplicación de bleomicina (ver anexo 4) no es inferior al esquema BEP estándar en cuanto a tasas de respuesta objetiva.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Comparar el tratamiento estándar de quimioterapia de BEP versus esquema con modificación en la administración de bleomicina en términos de tasas de respuesta objetiva en pacientes con tumores germinales de testículo en etapas clínicas II y III.

### **Objetivo primario:**

- Medir las tasas de respuesta completa que se obtienen y demostrar la no inferioridad del esquema modificado. Utilizando como herramienta de medición la tomografía computada y evaluando la respuesta con los criterios de RECIST 1.1 (ver anexo 4). Esta será realizada 3 semanas posteriores al último ciclo de tratamiento.

### **Objetivos secundarios:**

- Seguridad Pulmonar (toxicidad pulmonar)

La toxicidad pulmonar se definirá como la presencia de síntomas respiratorios y cambios en las pruebas de función respiratoria, la cual será evaluada con Espirometría y capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) de manera basal a las 6 semanas y al final del tratamiento de quimioterapia. Además se evaluarán los cambios radiográficos mediante el uso de tomografía computada de forma basal, a las 3 semanas de inicio de quimioterapia, al final del tratamiento (9 o 12 semanas, dependiendo del número de ciclos aplicados), al año y a los 2 años. Los pacientes que presenten sintomatología respiratoria grado 3 o 4 (ver anexo) se realizara además estudio tomográfico de control.

- Supervivencia Global

Será definida como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con quimioterapia hasta la muerte o fecha de última consulta. Se medirá en meses.

- Supervivencia libre de progresión

Se define como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la progresión objetiva del tumor medida por RECIST 1.1 (ver anexo 5).

- Perfil de toxicidad No pulmonar:

la toxicidad no pulmonar será evaluada previo a cada ciclo de quimioterapia, utilizando como método de medición las pruebas sanguíneas para valorar toxicidad hematológica (niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos), renal (niveles de creatinina, urea, potasio y magnesio), hepática (niveles de transaminasas y bilirrubinas), gastrointestinal (presencia de náusea, vómito, diarrea). La severidad será guiada por los criterios del CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events por sus siglas en inglés) ver anexo

## Material y métodos

EL estudio se llevara a cabo en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en donde se realizara el reclutamiento. Los pacientes elegibles deberán de ser hombres mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de testículo germinal, confirmado por histopatología.

Se etapificarán mediante el uso de tomografía computada (TC). Se evaluará el parénquima pulmonar con parámetros estándar de tomografía. Los pacientes deberán de presentar una función renal adecuada (filtrado glomerular  $>50$  ml/min). Se aleatorizarán a recibir 3 o 4 ciclos de tratamiento con esquema BEP (cisplatino 20 mg/m<sup>2</sup> y etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> días 1 a 5) y bleomicina ya sea en su aplicación semanal estándar (30 000 UI días 1, 8 y 15) o modificada (30 000 UI días 1, 3 y 5) (Ver anexo 4). Se espera que un 10% de los pacientes presente neutropenia febril, las principales guías internacionales no recomiendan el uso de manera rutinaria de factores estimulantes de crecimiento. Al no haber modificación en cuanto a dosis de cisplatino y etopósido no se espera un aumento en cuanto a la toxicidad hematológica, por lo que el uso de manera rutinaria de factores de crecimiento no está permitido. Se permitirá el uso en aquellos pacientes cuyo riesgo de neutropenia febril sea mayor a 20% y queda a consideración del médico tratante el uso en aquellos pacientes cuyo riesgo se encuentre dentro de 10-20%.

El número de ciclos de quimioterapia a recibir por cada paciente dependerá de la etapa clínica y el grupo de riesgo (ver anexo 6) en la que se encuentre y basado en las guías internacionales vigentes. Esta será aplicada en las instalaciones del Hospital de oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, ya sea en el área de hospitalización o

de quimioterapia ambulatoria. Las toxicidades serán evaluadas con base a CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events por sus siglas en inglés) (anexo 7).

Las pruebas de función respiratoria serán realizadas en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el departamento de fisiología pulmonar en donde se realizarán las mediciones de la DLCO, FEV1 y FEV1/FVC basal, a las 6, 12 y 24 semanas del inicio del tratamiento. Los pacientes que presenten alteraciones en la función respiratoria ya sea disminución de la relación FEV1/FVC o DLCO solo se suspenderá el tratamiento si están asociados a sintomatología respiratoria.

Las evaluaciones tomográficas serán realizadas dentro de las instalaciones del departamento de radiología del Hospital de oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI por un solo radiólogo y este será cegado al brazo de tratamiento del paciente. Las imágenes se obtendrán de manera basal, a los 21 días, al término del tratamiento, al año y a los 2 años de acuerdo al estudio de Shamash et al. Las tasas de respuesta objetiva serán reportadas con base al RECIST 1.1 (ver anexo 5).

#### **a) Clasificación del diseño del estudio**

Ensayo clínico, abierto, aleatorizado, prospectivo, en un solo centro fase II

#### **b) Universo de estudio**

El universo de pacientes serán aquellos pacientes de la consulta externa del hospital de oncología de Centro médico siglo XXI con diagnóstico de cáncer germinal en etapa clínica II y III.

#### **c) Tamaño de la muestra (Stata, StataCorp LP. Versión 11)**

El tamaño de muestra se calculó considerando un estudio de equivalencia entre los esquemas.

Se consideró que los pacientes con cáncer de testículo en tratamiento BEP modificado en días de aplicación de bleomicina, tendrán un 80% en tasas de respuesta completa con una desviación estándar para desenlace de 10, al igual grupo que BEP estándar.

Se considerarán los siguientes parámetros:

Nivel de significancia de 5%

Poder estadístico 80%

Desviación estándar del desenlace: 10

Límite de equivalencia 5

En total se requieren 69 pacientes por brazo de tratamiento, considerando 20% de pérdidas del tratamiento, se incluirán en total 80 pacientes

### **Criterios de inclusión**

Pacientes  $\geq$  18 años

Hombres

Con o sin orquectomía terapéutica

Confirmación histológica de tumor germinal, la cual puede ser obtenida mediante el reporte de patología de orquectomía o biopsia de lesión metastásica.

ECOG 0 - 2

Función hematológica, hepática, renal y pulmonar normal

Etapas II-III

### **Criterios de exclusión**

Insuficiencia respiratoria crónica severa

Tratamiento citotóxico previo

## **Variables**

**Nombre de la variable:** Edad

Tipo de la variable: independiente.

Definición conceptual: el tiempo de existencia desde el nacimiento hasta la actualidad.

Definición operacional: años cumplidos al momento de realizar el estudio

Categoría de la variable: 0 a 99 años

Escala de medición: cuantitativa discreta

Fuente de información: Historia clínica

Nombre de la variable: **Tumor germinal**

Tipo de la variable: independiente

Definición conceptual: Neoplasia maligna derivada de las células germinales

Definición operacional: Presencia de proliferación anormal de las células germinales

Categoría de la variable: Seminoma o no seminoma

Escala de medición: cualitativa dicotómica

Fuente de información: Reporte de patología

Nombre de la variable: **Grupo de riesgo**

Tipo de la variable: independiente

Definición conceptual: Pronóstico otorgado de acuerdo a la presencia de factores que se relacionan con menores tasas de respuesta al tratamiento

Definición operacional: Tipo histológico, sitio de la actividad tumoral y niveles de marcadores tumorales

Categoría de la variable: Buen riesgo, riesgo intermedio y pobre riesgo.

Escala de medición: cualitativa politómica

Fuente de información: hoja de recolección de datos

Nombre de la variable: **Deshidrogenasa láctica**

Tipo de la variable: Independiente

Definición conceptual: Proteína que se encuentra en la sangre y otros tejidos del cuerpo y que participa en la producción de energía en las células.

Definición operacional: Marcador tumoral.

Categoría de la variable: 40-300UI/L

Escala de medición: cuantitativa continua

Fuente de información: Resultados de laboratorio

Nombre de la variable: **ALFA FETO PROTEINA**

Tipo de la variable: Independiente

Definición conceptual: proteína producida por el hígado y el saco vitelino del feto

Definición operacional: Marcador tumoral.

Categoría de la variable: 0-5 UI/ml

Escala de medición: cuantitativa continua

Fuente de información: Resultados de laboratorio

Nombre de la variable: **Beta Gonadotropina coriónica humana**

Tipo de la variable: Independiente



Definición conceptual: Fracción de la hormona producida por el sincitiotrofoblasto y el embrión durante el embarazo.

Definición operacional: Marcador tumoral.

Categoría de la variable: <5 UI/ml

Escala de medición: cuantitativa continua

Fuente de información: Resultados de laboratorio

Nombre de la variable: **Estado funcional**

Tipo de la variable: independiente

Definición conceptual: Capacidad del paciente para realizar actividades de la vida diaria y de auto-cuidado

Definición operacional: Funcionalidad e independencia del paciente de acuerdo a escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

Categoría de la variable: 0 a 2

Escala de medición: Cuantitativa discreta

Fuente de información: Historia clínica

Nombre de la variable: **Supervivencia global**

Tipo de la variable: Independiente

Definición conceptual: tiempo del diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa

Definición operacional: tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa

Categoría de la variable: meses

Escala de medición: cuantitativa continua

Fuente de información: Expediente clínico

Nombre de la variable: **Supervivencia libre de progresión**

Tipo de la variable: Independiente

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde la asignación de tratamiento sistémico hasta que se evidencia el aumento objetivo en número o del tamaño de las lesiones previas en 20%

Definición operacional: Se valorará los meses desde el inicio de tratamiento hasta el momento en que se documenta por clínica o por imagen progresión.

Categoría de la variable: meses

Escala de medición: cuantitativa continua

Fuente de información: Expediente clínico

Nombre de la variable: **Ciclos de quimioterapia**

Tipo de la variable: dependiente

Definición conceptual: Exposición a los agentes citotóxicos del esquema BEP

Definición operacional: Número de ciclos de quimioterapia con esquema BEP administrados

Categoría de la variable: 3 a 4

Escala de medición: Cuantitativa discreta

Fuente de información: Expediente clínico

Nombre de la variable: **Tasa de respuesta objetiva**

Tipo de la variable: independiente

Definición conceptual: Disminución del tamaño tumoral posterior a la administración de tratamiento de quimioterapia.

Definición operacional: Número de ciclos de quimioterapia con esquema BEP administrados

Categoría de la variable:

- Respuesta parcial: disminución mayor al 30% en los diámetros mayores
- Respuesta completa: desaparición de todas las lesiones tumorales y ganglios linfáticos
- Progresión de la enfermedad: incremento mayor del 20% de los diámetros mayores o la aparición de nuevas lesiones
- Enfermedad estable: no cumple criterios de progresión o respuesta parcial

Escala de medición: Cualitativa discreta

Fuente de información: Expediente clínico

Nombre de la variable: **FEV1 (Volumen forzado en el primer segundo)**

Tipo de la variable: independiente

Definición conceptual: volumen de expiración forzada en el primer segundo posterior a una inspiración profunda.

Definición operacional: Es el volumen expirado de manera forzada en el primer segundo medida en litros.

Categoría de la variable: 0-7 litros

Escala de medición: Cuantitativa continua

Fuente de información: Espirometría

Nombre de la variable: **FVC (Capacidad vital forzada)**

Tipo de la variable: independiente

Definición conceptual: volumen máximo de aire exhalado con el máximo esfuerzo después de una inspiración profunda.

Definición operacional: volumen máximo de aire exhalado con el máximo esfuerzo después de una inspiración profunda medida en litros.

Categoría de la variable: 0-7 litros

Escala de medición: Cuantitativa continua

Fuente de información: Espirometría

Nombre de la variable: **relación FEV1/FVC**

Tipo de la variable: independiente

Definición conceptual: es la fracción de la capacidad vital forzada que puede ser exhalada en el primer segundo.

Definición operacional: es la fracción de la capacidad vital forzada que puede ser exhalada en el primer segundo medida en porcentaje.

Categoría de la variable: 0-1

Escala de medición: Cuantitativa continua

Fuente de información: Espirometría

Nombre de la variable: **DLCO**

Tipo de la variable: independiente

Definición conceptual: es una medición de conductancia de transferencia de un gas inspirado hacia los eritrocitos.

Definición operacional: es una medición de conductancia de transferencia de un gas inspirado hacia los eritrocitos expresada en porcentaje de un valor predicho.

Categoría de la variable: 0-200%

Escala de medición: Cuantitativa continua

Fuente de información: Espirometria

Nombre de la variable: **tabaquismo**

Tipo de la variable: independiente

Definición conceptual: adicción de un sujeto por el tabaco

Definición operacional: es la exposición al humo de cigarrillo.

Categoría de la variable: si / no

Escala de medición: cualitativa dicotómica

Fuente de información: historia clínica

### **Toxicidades no pulmonares a evaluar**

<b>TOXICIDAD HEMATOLÓGICA DE TIPO ANEMIA</b>	La <i>presencia</i> y <i>grado</i> de toxicidad hematológica de tipo anemia.	La <i>presencia</i> o <i>ausencia</i> de toxicidad hematológica de tipo anemia y el grado de ésta.	Ordinal	De acuerdo con CTCAE Anexo 7
<b>TOXICIDAD HEMATOLÓGICA DE TIPO LEUCOPENIA.</b>	La <i>presencia</i> y <i>grado</i> de toxicidad hematológica de	La <i>presencia</i> o <i>ausencia</i> de toxicidad hematológica de	Ordinal	De acuerdo con CTCAE Anexo 7

	tipo leucopenia.	tipo leucopenia y el grado de ésta.		
<b>TOXICIDAD HEMATOLÓGICA DE TIPO TROMBOCITOPENIA.</b>	La <i>presencia</i> y <i>grado</i> de toxicidad hematológica de tipo trombocitopenia.	La presencia o ausencia de toxicidad hematológica de tipo trombocitopenia y el grado de ésta.	Ordinal	De acuerdo con CTCAE Anexo 7
<b>TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA</b>	La <i>presencia</i> y <i>grado</i> de toxicidad no hematológica como Gastrointestinal, Neurológica, Fatiga.	La presencia o ausencia de toxicidad no hematológica y el grado de ésta.	Ordinal	De acuerdo con CTCAE Ver Anexo 7 A) Gastrointestinal B) Neurológica C) Hepática D) Fatiga E) Alopecia Se gradúa de forma individual.

## **Análisis estadístico**

Se recolectara la información de pacientes vistos de primera vez en el servicio de Oncología Médica que cumplan con los criterios de inclusión y que no presenten los criterios de exclusión, se realizará estudio de la función pulmonar y tomografico basal a las 3 y al finalizar el tratamiento con esquema BEP, a comparar el porcentaje de cambio en cuanto a la función respiratoria y datos de fibrosis y respuesta a al tratamiento. La prueba de Kolmogorov-Smirnov se utilizará para comprobar la distribución normal de los datos de las variables. Se utilizara estadística descriptiva para representar los resultados obtenidos, con cuadros y graficas donde se muestren valores totales, medias, medianas y medidas de dispersión (desviación estándar, intervalos de confianza), con lo cual se construirá una tabla de mediciones basales. Se utilizaran frecuencias y proporciones para las variables cualitativas. Para los datos

cuantitativos se analizara la distribución con prueba de Shapiro Wilks, y si la distribución es semejante a la normal se resumirán con media y desviación estándar en caso contrario con mediana y rangos intercuartiles.

Para probar la eficacia se compararán la respuesta al terminar el tratamiento, y de acuerdo a la normalidad mostrada, se propone la prueba t de Student o Wilcoxon-Mann Whitney.

Los eventos adversos y las alteraciones de laboratorio serán cuantificados, clasificados y presentados en tablas de frecuencia, número de eventos y severidad de los mismos.

Debido a que se trata de un ensayo clínico con asignación aleatoria, no se considera la posibilidad de análisis multivariado a menos que se encontraran diferencias estadísticamente significativas en la distribución basal de las variables.

Todas las pruebas serán probadas bajo un nivel crítico de 95% (alfa 0.05).

## **Aspectos Éticos**

Se solicitará consentimiento informado escrito de participación para la realización del cuestionario a los participantes en el estudio del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Ciudad de México.

Las consideraciones éticas que a continuación se enuncian se derivan del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación en seres humanos (SSA 1987), en el cual el presente estudio se apegó a estas consideraciones.

Según el Artículo 17, fracción 1, la investigación que se realizará será sin riesgo debido a que se tratará de un estudio de correlación, en el cual no se efectuará ninguna

investigación o modificación que afecte las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

Según el Artículo 21, fracción 6, 7, 8 los participantes contarán con la garantía de que recibirían respuesta a cualquier duda o cuestionamiento acerca del estudio de investigación; también tendrán libertad de rehusarse a participar o de retirar su consentimiento de participar en el estudio en cualquier momento, sin que por ello se creara prejuicios de algún tipo en su contra o represalias.

Ver anexo no. 2 (Carta de Consentimiento Informado)

### **Productos esperados**

- a) Valorar la eficacia del esquema BEP modificado
- b) Valoración del perfil de toxicidad pulmonar del esquema BEP modificado
- c) Factores relacionados con deterioro de la función respiratoria
- d) Tesis de grado.
- e) Publicación de resultados en congreso.
- f) Publicación en revista científica. Administración del trabajo de investigación



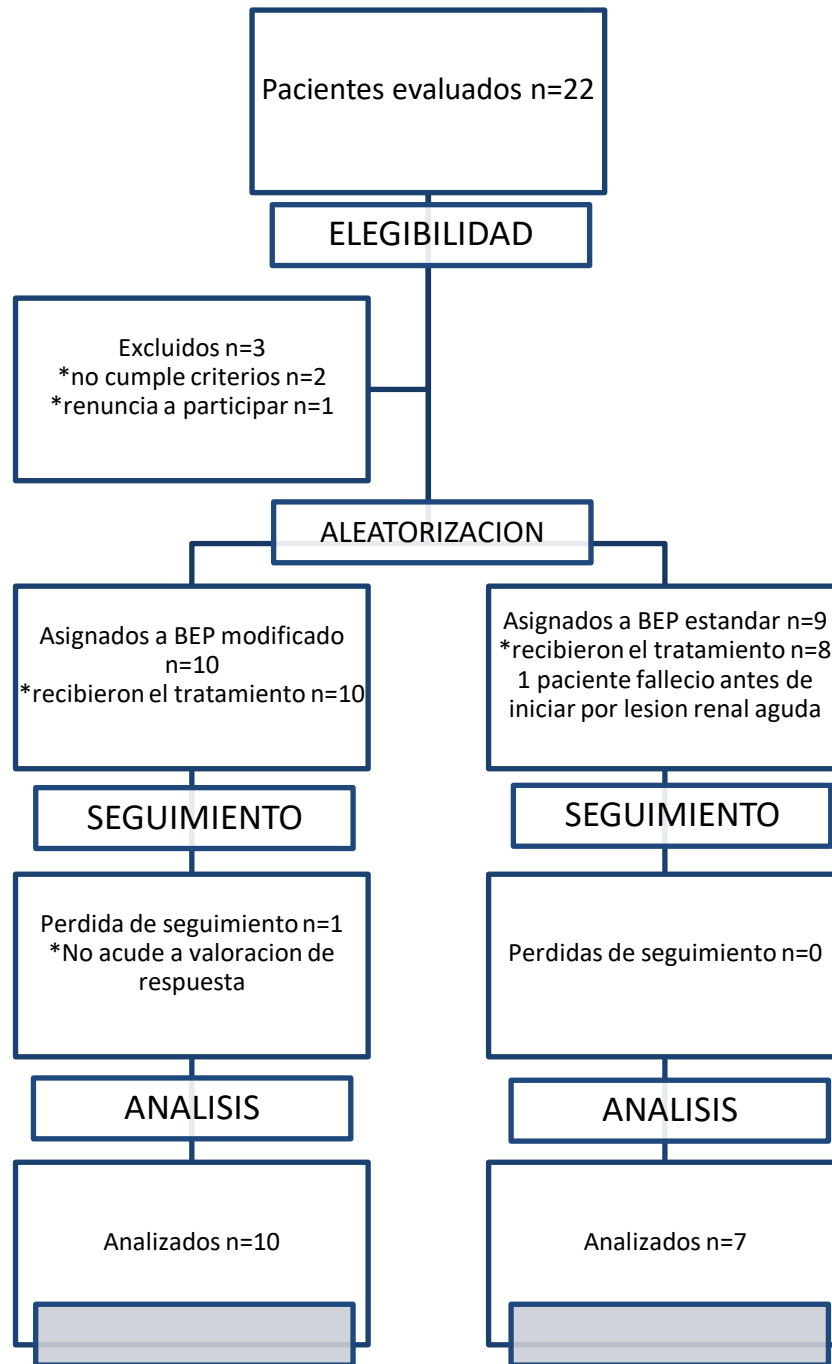
## Cronograma

Actividad																	
	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6	MES 7	MES 8	MES 9	MES 10	MES 11	MES 12	MES 13	MES 14	MES 15	MES 16	MES 17
Elaboración del protocolo	X	X	X	X													
Registro del protocolo ante el Comité de investigación				X	X	X											
Recolección de la información						X	X	X	X	X	X	X	X				
Captura de los datos										X	X	X	X				
Análisis de datos													X				
Interpretación de resultados																X	
Formulación de reporte																	X
Redacción de artículo científico																	X

### Personal participante en la investigación

Para la realización de este proyecto de investigación se necesitará la participación activa del investigador y los médicos de base que brinden atención a pacientes con tumores germinales de primera vez que verifiquen junto con el investigador las hojas de consentimiento informado y realizarán la recolección de datos. Las valoraciones de función pulmonar se realizarán por parte del personal de fisiología pulmonar del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI. Los estudios de tomografía se realizarán y serán interpretados por personal del departamento de radiología del Hospital de oncología de CMN Siglo XXI.

Figura 1. DIAGRAMA CONSORT



## RESULTADOS

Desde marzo 2019 se inició el reclutamiento de paciente, se realizó un corte al 15 de septiembre de 2019. Se evaluaron 22 pacientes (ver figura 1) de los cuales 1 se negó a participar en el estudio y 2 paciente no cumplían con los criterios de inclusión. Diez pacientes fueron aleatorizados al brazo de esquema BEP modificado y 9 al brazo de BEP estándar. En el grupo de pacientes asignados al brazo de BEP estándar 1 paciente no recibió el tratamiento debido a que falleció por presentar lesión renal aguda y posterior sepsis. En el grupo de BEP modificado todos recibieron el tratamiento. Al momento del análisis de los resultados 8 pacientes en el grupo de BEP modificado habían concluido sus ciclos de tratamiento programados, 1 paciente no se realizó tomografía computada de control y se perdió el seguimiento. En el grupo de BEP estándar 4 paciente habían concluido su tratamiento.

Las características de los pacientes después de la aleatorización se muestra en la tabla 1. Se obtiene al momento un balance adecuado entre ambos brazos. El promedio de edad en el grupo de BEP modificado (BEPm) y BEP estándar (BEP) fue de 27 y 28 años respectivamente. La etapa clínica II y III en el grupo de BEPm fue de 70% y 30% y en el grupo de BEP fue 44% y 55%, sin ser estadísticamente significativo ( $p=0.3$ ). La histología en el grupo de BEPm fue de 40% seminoma y 60% no seminoma y en el grupo de BEP fue de 55% seminoma y 45% no seminoma, no estadísticamente significativo ( $p=0.49$ ). Los grupos de riesgo por IGCCCG fue de buen riesgo en BEPm 60% y BEP 55%, riesgo intermedio en BEPm y BEP 20% y 33% respectivamente y de pobre riesgo de 20% y 11% respectivamente. Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa. En cuanto a los pacientes que presentaron metástasis

pulmonares al inicio del tratamiento fue de 20% y 22% en BEPm y BEP respectivamente.

Tabla 1 Características de los pacientes

CARACTERISTICAS	BEP m (n=10)	BEP (n=9)	valor de p
<b>EDAD (AÑOS)</b>	27.4 +/- 6.5 (20-42)	28.7 +/- 6.2 (19-39)	
<b>ETAPA CLINICA</b>			0.323
<b>IIA</b>	2	3	
<b>IIB</b>	3	1	
<b>IIC</b>	2	0	
<b>IIIA</b>	2	1	
<b>IIIB</b>	0	2	
<b>IIIC</b>	1	2	
<b>MARCADOR SERICO</b>			0.917
<b>S1</b>	1	1	
<b>S2</b>	2	2	
<b>S3</b>	1	1	
<b>S0</b>	5	5	
<b>SX</b>	1	0	
<b>HISTOLOGIA</b>			0.49
<b>SEMINOMA</b>	4	5	
<b>NO SEMINOMA</b>	6	4	
<b>IGCCCG</b>			0.59
<b>BUEN RIESGO</b>	0	1	
<b>RIESGO INTERMEDIO</b>	2	3	
<b>POBRE RIESGO</b>	2	1	
<b>NA (EC IIA-B)</b>	6	4	
<b>METASTASIS PULMONAR</b>	2	2	0.9

## Toxicidad

Las toxicidades se analizaron en todos los pacientes que recibieron al menos 1 ciclo de tratamiento. En cuanto a la náusea de todos los grados fue de 21% vs 47% en BEP y BEPm respectivamente presentándose solo en grado 3-4 en brazo de BEP, sin ser estadísticamente significativo. Vomito se presentó en grupo de BEPm en grado 3-4 en 10% sin ser estadísticamente significativo. En cuanto a diarrea y singulto no se presentaron toxicidades grado 3-4 y de igual forma no fueron estadísticamente significativas. En cuanto a toxicidad pulmonar por disnea no hubo toxicidad grado 3-4 y solo se presentó en el grupo de BEP en 5% grado 1-2, siendo estadísticamente significativo con una p de 0.01.

En cuanto a toxicidades hematológicas se presentó neutropenia en todos los grados en un 31% vs 47% en BEP y BEPm respectivamente, siendo G3-4 en un 31 vs 36% respectivamente de estas hubo neutropenia febril en el 30% en BEPm y 44% en BEP, ninguna de estas estadísticamente significativo. Anemia y trombocitopenia se presentó en grado 3-4 en 1% en ambos brazos.

## Eficacia

Al momento de este análisis 8 pacientes en el grupo de BEP modificado habían concluido sus ciclos de tratamiento programados, 1 paciente no se realizó tomografía computada de control y se perdió el seguimiento. En el grupo de BEP estándar 4 paciente habían concluido su tratamiento. En cuanto a respuesta objetivas en el grupo de BEPm fueron 60% vs 44% en brazo de BEP. Por el numero de pacientes que han

concluido el tratamiento no fue posible realizar un análisis para determinar la significacia estadística en este momento.

Tabla 2 Toxicidades

Toxicidad	BEP estándar		BEP modificado		Valor de p
	Todos los grados	G 3-4	Todos los grados	G 3-4	
<b>Nausea</b>	21%	5.3%	47%	0%	0.20
<b>Vomito</b>	21%	0%	31%	10%	0.15
<b>Diarrea</b>	15%	NA	10%	NA	0.50
<b>Mucositis</b>	5%	NA	21%	NA	
<b>Disnea</b>	5%	NA	0%	NA	0.01
<b>Singulto</b>	5%	NA	5%	NA	0.90
<b>Neutropenia</b>	31%	31%	47%	36%	0.87
<b>Anemia</b>	10%	1%	10%	0%	0.27
<b>Trombocitopenia</b>	5.00%	1%	5%	1%	0.93

## DISCUSIÓN

Al momento de realizar el análisis de los resultados, se observa un adecuado balance entre ambos grupos aleatorizados hasta este momento. Al ser un estudio comparando la no inferioridad de un esquema modificando la aplicación de bleomicina es importante comentar que en ambos grupos el 20% de los pacientes presentaba actividad metastásica pulmonar al inicio del tratamiento y que esto podría alterar o sobreestimar alteraciones en parénquima pulmonar asociadas a la respuesta al tratamiento.

Es importante comentar que en cuanto a toxicidades no hematológicas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. La presencia de neutropenia al momento del análisis grado 3-4 fue de alrededor de 30% en ambos grupos y la presencia de neutropenia febril fue mayor al 20%. La cifra de neutropenia febril tan elevada en ambos brazos podría deberse al tamaño de la muestra en este momento por lo que deberá tomarse con reserva hasta obtener un mayor reclutamiento y un análisis más adecuado.

En cuanto a la presencia de disnea durante el tratamiento se observó una diferencia significativa aunque esto es solo en la presencia de 1 solo paciente, y que no condiciona suspensión del tratamiento. Además nuevamente el tamaño de muestra al momento podría afectar al adecuado análisis.

En cuanto a la eficacia no fue posible realizar un adecuado análisis por el número de eventos presentados al momento del corte. Realizara una actualización al presentarse al menos un 40% de los eventos esperados en cada brazo al finalizar el estudio.

En cuanto a la toxicidad pulmonar evaluada por espirometrias y tomografía se realizara un análisis al haber un 40% de los eventos esperados.

## **CONCLUSIÓN**

Al momento del análisis es posible concluir que al momento el uso del esquema con BEPm no es más toxico y es tolerado. Se ha observado un porcentaje importante de neutropenia febril que deberá tomarse con reserva hasta obtener resultados con un mayor reclutamiento. En cuanto a respuestas objetivas al momento no es posible establecer un análisis pero sin presentar diferencias en este momento.

Se realizara un análisis con mayor reclutamiento y al obtener al menos un 40% de los eventos en cada brazo.



## Anexo 1 Formulario de recolección de datos

Tasa de respuesta con esquema BEP modificado vs BEP estándar en pacientes con tumores germinales etapa clínica II y III en el Hospital de Oncología del Centro Médico

Nacional Siglo XXI

Edad \_\_\_\_\_ (años cumplidos)

Género \_\_\_\_\_ (masculino o femenino)

Tumor Germinal \_\_\_\_\_ (Seminoma o No seminoma)

Grupo de riesgo \_\_\_\_\_ (Bueno, intermedio o pobre)

Estado funcional por ECOG \_\_\_\_\_ (0 o 2)

Ciclos administrados \_\_\_\_\_ (3 o 4)

Resultados de Espirometría:


DLCO: \_\_\_\_\_ DLCO: \_\_\_\_\_ DLCO: \_\_\_\_\_ DLCO: \_\_\_\_\_

VEF1: \_\_\_\_\_ VEF1: \_\_\_\_\_ VEF1: \_\_\_\_\_ VEF1: \_\_\_\_\_

Capacidad vital: \_\_\_\_\_ CV: \_\_\_\_\_ CV: \_\_\_\_\_ CV: \_\_\_\_\_

VEF1/CVF: \_\_\_\_\_ VEF1/CVF: \_\_\_\_\_ VEF1/CVF: \_\_\_\_\_ VEF1/CVF: \_\_\_\_\_

## Anexo 2: Consentimiento Informado para el estudio.

	<b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL</b> <b>UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN</b> <b>Y POLITICAS DE SALUD</b> <b>COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</b> <b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</b> <b>(ADULTOS)</b>
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN	
Nombre del estudio:	Tasa de respuesta con esquema BEP modificado vs BEP estándar en pacientes con tumores germinales etapa clínica II y III en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI
Patrocinador externo (si aplica):	NA
Lugar y fecha:	Ciudad de México a _____ de _____ 2018
Número de registro:	En Trámite.
Justificación y objetivo del estudio:	<p>Lo (a) estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HOCMNSXXI). El estudio tiene como propósito demostrar que la aplicación del esquema de quimioterapia BEP con modificación en la administración de Bleomicina es igual de efectivo comparado con el esquema estándar. Se le invita a participar por que cumple con los requisitos contemplados por el estudio al presentar un diagnóstico de cáncer de testículo candidato a 3 o 4 ciclos de tratamiento con quimioterapia. Este estudio contempla invitar a 80 personas divididas en 2 grupos los cuales recibirán el tratamiento estándar en 1 grupo y el tratamiento modificado en el otro.</p>
Procedimientos:	<p><b>Espirometria:</b> Es una prueba que nos permite valorar la capacidad volumétrica de los pulmones y determina si existe algún grado de obstrucción. Se realiza sentado, con una boquilla estéril y una pinza para la nariz, haciendo una inspiración profunda y una exhalación forzada por 6 segundos.</p> <p><b>Medición de difusión de monóxido de Carbono:</b> Es una prueba de soplar que se realiza de manera sentado, con una boquilla estéril y una pinza para la nariz, se realizaran varias respiraciones normales, posteriormente se pedirá que se realiza una exhalación máxima (sacar todo el aire) y al realizar la inhalación se le dará a inhalar un gas llamado Monóxido de Carbono, el cual no es dañino para usted, con la finalidad de lograr medir los cambios de dicho gas en sus pulmonares. Se le pedirá contener la respiración por 10 segundos, y posteriormente realizara una exhalación relajada.</p> <p><b>Tomografía computada:</b> Es un estudio de rayos X, que nos permite evaluar de manera estructural los órganos internos. Se realiza recostado sobre una camilla que se mueve de manera automática a través de un arco que gira alrededor de su cuerpo y realiza la toma de imágenes de su cuerpo. Se aplicara durante el estudio un medio de contraste, que no es dañino para usted y se realizara verificación previa de alergias al Iodo.</p> <p><b>Análisis de sangre:</b> Se realiza mediante la toma de sangre venosa previo a cada ciclo de tratamiento, en estos análisis se realizara la medición de los marcadores tumorales, la determinación de la función renal y hepática así como la valoración hematológica, es decir, hemoglobina, neutrófilos y plaquetas.</p> <p><b>Quimioterapia:</b> Son medicamentos que se administran con la finalidad de destruir las células malignas. Los medicamentos que se utilizaran son Cisplatino, Etopósido y Bleomicina. Estos se administran de manera intravenosa por 5 días (etopósido y cisplatino) a excepción de la Bleomicina que se administra en 3 días. Se aplicaran con una periodicidad de 3 semanas por 3 o 4 ciclos.</p>
Posibles riesgos y molestias:	<p>Las posibles molestias que se pueden presentar durante los procedimientos de Espirometria y difusión de monóxido de carbono son mareo asociado al esfuerzo, el cual mejora con el reposo posterior unos segundos después. Los estudios de tomografía utilizan dosis de radiación que no son tóxicas, el uso de medio de contraste puede asociarse a reacciones alérgicas. La utilización de quimioterapia se asocia náusea y vómito, la cual se trata de evitar mediante el uso de medicamentos antieméticos durante y posterior a la administración</p>

	<p>del tratamiento. Neutropenia (disminución de células de las defensas), anemia (disminución de los niveles de hemoglobina, eritrocitos o hematocrito), trombocitopenia, alteración de la función renal. Todas estas posibles alteraciones (las cuales son propias de la gran mayoría de los tratamientos con quimioterapia) se valoran previo a cada ciclo de tratamiento y se realizan las medidas pertinentes de hidratación y premedicación para evitar que estas se presenten. Alteraciones en la función pulmonar las cuales se valoraran mediante los estudios de tomografía y pruebas de soplar.</p>
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	<p>El recibir un tratamiento específico para su enfermedad, un seguimiento estrecho con estudios de la función respiratoria y de imagen, así como valoración previa a cada ciclo de tratamiento para evitar posibles molestias o riesgos.</p> <p>No recibirá ningún pago por participar en el estudio, pero de igual forma participar en este estudio no implicara ningún gasto a su persona ya que el instituto cubrirá los gastos de medicamentos y procedimientos.</p> <p>Otro posible beneficio es que los resultados de los estudios que se realicen le proporcionaran información sobre su estado de salud.</p>
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	<p>Durante el transcurso de este estudio, le informaremos de cualquier hallazgo nuevo (ya sea bueno o malo) que sea importante para la decisión de participar o continuar participando en este estudio; por ejemplo, si hubieran cambios en los riesgos o beneficios por su participación en esta investigación o si hubieran nuevas alternativas de tratamiento que pudieran cambiar su opinión sobre su participación en este estudio. Si le llegamos a proporcionar información nueva, nuevamente le solicitaremos su consentimiento para seguir participando en este estudio</p>
Participación o retiro:	<p>Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe del IMSS.</p> <p>Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS. Para los fines de esta investigación sólo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento en que acepto participar hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desea participar</p>
Privacidad y confidencialidad:	<p>La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad.</p> <p>El equipo de investigadores, su médico en HOCMN Siglo XXI, el Servicio Oncología Medica y las personas que estén involucradas en el cuidado de su salud sabrán que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley.</p> <p>Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada.</p> <p>Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos. Los resultados de sus evaluaciones podrán ser utilizados en estudios posteriores siempre y cuando se garantice la confidencialidad de los mismos.</p> <p>A los pacientes que acepten participar en este ensayo se le garantiza la disponibilidad del tratamiento médico necesario para atender su condición de salud actual o cualquier problema que pueda surgir a lo largo del estudio como derechohabiente del IMSS.</p>
En caso de colección de material biológico (si aplica):	

	No autoriza que se tome la muestra.
	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	Disponible en todo momento
Beneficios al término del estudio:	Informar la no inferioridad del tratamiento
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dr. Samuel Rivera Rivera mat 11234393 HO CMN SXXI 55 5761 0525
Colaboradores:	Dr. Enrique Jose Zamudio Lozoya mat 98086979 HO CMN SXXI 55 5761 0525
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a>	
Nombre y firma del sujeto	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Testigo 1	Testigo 2
Nombre, dirección, relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio	
<b>Clave: 2810-009-013</b>	

## Anexo 3 Carta anuencia de bioseguridad

### SIN IMPLICACIONES DE BIOSEGURIDAD

Quien suscribe Samuel Rivera Rivera, Médico No Familiar, con número de matrícula 11234393, adscrito a la UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, hace constar que el protocolo titulado, Tasa de respuesta con esquema BEP modificado vs BEP estándar en pacientes con tumores germinales EC II y III en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional SXXI, del cual es responsable, NO TIENE IMPLICACIONES DE BIOSEGURIDAD, ya que NO se utilizará material biológico infecto-contagioso; cepas patógenas de bacterias o parásitos; virus de cualquier tipo; material radiactivo de cualquier tipo; animales y/o células y/o vegetales genéticamente modificados; sustancias tóxicas, peligrosas o explosivas; cualquier otro material que ponga en riesgo la salud o la integridad física del personal de salud o los derechohabientes del IMSS o afecte al medio ambiente. Asimismo declara que en este proyecto no se llevarán a cabo procedimientos de trasplante de células, tejidos u órganos, o de terapia celular, ni se utilizarán animales de laboratorio, de granja o de vida silvestre.

Dr. Samuel Rivera Rivera  
Oncólogo Médico  
UMAE HO CMN SXXI

## Anexo 4 Esquemas de tratamiento a utilizar

### BEP estándar

Medicamento	Dosis	Días de administración	Preparación	Tiempo de administración
Bleomicina	30 UI	1, 8 y 15	50 ml solución salina 0.9%	10 minutos
Etopósido	100 mg/m <sup>2</sup>	1 a 5	500 ml Solución salina 0.9%	1 hora
Cisplatino	20 mg/m <sup>2</sup>	1 a 5	250 ml Solución salina 0.9%	2 horas

### BEP modificado

Medicamento	Dosis	Días de administración	Preparación	Tiempo de administración
Bleomicina	30 UI	1, 3 y 5	50 ml solución salina 0.9%	10 minutos
Etopósido	100 mg/m <sup>2</sup>	1 a 5	500 ml Solución salina 0.9%	1 hora
Cisplatino	20 mg/m <sup>2</sup>	1 a 5	250 ml Solución salina 0.9%	2 horas

## Anexo 5 Criterios de respuesta RECIST 1.1

Enfermedad medible: se deberá de medir el eje máximo el cual deberá de tener como medida mínima >10 mm en tomografía computada y los ganglios con eje corto mayor a 15 mm se podrán considerar lesiones diana.

Enfermedad no medible: adenopatías cuyas medidas sean un eje corto de 10-15mm, lesiones blasticas, quistes simples.

Respuesta	Definición
Respuesta completa	Desaparición de todas las lesiones y gánglios patológicos
Respuesta parcial	$\geq 30\%$ de reducción de las lesiones en la suma de los diámetros máximos
Enfermedad estable	No respuesta parcial ni progresión
Progresión de la enfermedad	$\geq 20\%$ incremento de la suma de los diámetros y $\geq 5$ mm de incremento absoluto en la suma de diámetros

## Anexo 6 Grupos pronostico

Grupos pronostico	Histología	Características
Buen pronostico	Seminoma	Cualquier localización primaria ausencia de metástasis viscerales extrapulmonares AFP, DHL y hGC normales
	No seminoma	Primario testículo o retroperitoneal ausencia de metástasis viscerales extrapulmonares AFP <1000 ng/ml hGC <5000 UI/L (1000 ng/ml) DHL <1.5 veces el valor normal superior
Pronostico intermedio	Seminoma	Cualquier localización primaria Metastasis viscerales extrapulmonares AFP normal cualquier hGC o DHL
	No seminoma	Primario testículo o retroperitoneal ausencia de metástasis viscerales extrapulmonares AFP 1000-10000 ng/ml o hGC 5000-50000 UI/L o DHL 1.5-10 veces el valor normal superior
Pobre pronostico	Seminoma	No hay pacientes de pobre pronostico
	No seminoma	Primario mediastinico Metástasis viscerales extrapulmonares AFP >10000 ng/ml o hGC >50000 UI/L o DHL >10 veces el valor normal superior



## Anexo 7 Toxicidades a valorar según CTCAE

### **Toxicidad hematológica Anemia**

Definición conceptual Desorden caracterizado por una disminución de la cantidad de hemoglobina por 100 ml de sangre. Los signos y síntomas de la anemia pueden incluir palidez cutánea, disnea, palpitaciones, soplo sistólico, letargo y fatigabilidad.

Definición operacional: Desorden caracterizado por una disminución de la cantidad de hemoglobina por 100 ml de sangre.

Grado1 Presencia de niveles de hemoglobina debajo del valor de referencia y hasta 10g/dl.

Grado2 Presencia de niveles de hemoglobina entre 8 y 10g/dl.

Grado3 Presencia de niveles de hemoglobina entre 6.5 y 8g/dl.

Grado4 Presencia de niveles de hemoglobina debajo de 6.5 g/dl.

Grado5 Muerte

### **Toxicidad hematológica Neutropenia**

Definición conceptual: Hallazgo paraclínico caracterizado por disminución de Neutrófilos en una muestra de sangre.

Definición operacional: Hallazgo de laboratorio con reducción del valor normal de Neutrófilos en sangre.

Grado1: Cifras de Neutrófilos en sangre entre 1500 a 2000/mm<sup>3</sup>.

Grado2: Cifras de Neutrófilos en sangre entre 1000 a 1500 /mm<sup>3</sup>.

Grado3: Cifras de Neutrófilos en sangre entre 500 a 1000/mm<sup>3</sup>.

Grado4: Cifras de Neutrófilos en sangre menor a 500/mm<sup>3</sup>.

### **Toxicidad hematológica Trombocitopenia**

Definición conceptual: Hallazgo paraclínico caracterizado por disminución de Plaquetas en una muestra de sangre.

Definición operacional: Hallazgo de laboratorio con reducción del valor normal de Plaquetas en sangre.

Grado1: Cifras de Plaquetas en sangre entre 75,000/mm<sup>3</sup> y el valor de normalidad.

Grado2: Cifras de Plaquetas en sangre entre 50,000 y 75,000/mm<sup>3</sup>.

Grado3: Cifras de Plaquetas en sangre entre 10,000 y 50,000/mm<sup>3</sup>.

Grado4: Cifras de Plaquetas en sangre menor a 10,000/mm<sup>3</sup>.

### **Toxicidad no hematológica Diarrea**

Definición conceptual: Desorden caracterizado por aumento de evacuaciones intestinales acompañado de movimientos intestinales acuosos.

Definición operacional: Aumento del número y cantidad de evacuaciones acompañado de movimientos intestinales acuosos.

Grado1: Presencia de por lo menos 4 evacuaciones sobre hábitos basales.

Grado2: Presencia de 4-6 evacuaciones diarreicas.

Grado3: Presencia de mas de 7 evacuaciones diarreicas, incontinencia, indicacion de hospitalizacion, incremento severo de gasto a través de estoma en comparación a gasto basal, limitación de actividades de autocuidado.

Grado4: Alteraciones hemodinamicas asociadas a aumento de número y cantidad de evacuaciones que requieren intervencion urgente por poner en

<p>peligro la vida. Grado5 Muerte</p>
<p><b>Toxicidad no hematológica Náusea</b>  Definición conceptual: Desorden caracterizado por sensación de vómito.  Definición operacional: Sensación de urgencia de vómito.  Grado1 Disminución de apetito, sin modificación de alimentación.  Grado2 Disminución moderada de alimentación, sin pérdida significativa de peso, deshidratación o malnutrición.  Grado3 Inadecuado aporte calórico y de líquidos, amerita colocación de sonda nasogástrica o nutrición parenteral.</p>
<p><b>Toxicidad no hematológica Émesis</b>  Definición conceptual: Desorden caracterizado por salida de contenido gástrico a través de la boca.  Definición operacional: Desorden caracterizado por salida de contenido gástrico a través de la boca.  Grado1: Presencia de 1-2 episodios de vómito separados por 5 minutos en 24 horas.  Grado2: Presencia de 3-5 episodios de vómito separados por 5 minutos en 24 horas.  Grado3: Presencia de mas de 6 episodios de vómito separados por 5 min en 24 horas, indicacion de NPT u hospitalización.  Grado4: Presencia de vómito que condiciona alteraciones hemodinámicas con indicación de intervención urgente.  Grado5 Muerte</p>
<p><b>Toxicidad no hematológica Fatiga</b>  Definición conceptual Trastorno caracterizado por un estado de debilidad generalizada con una pronunciada incapacidad para reunir suficiente energía para realizar las actividades diarias.  Definición operacional: Estado de debilidad generalizada que limita las actividades diarias.  Grado1 La fatiga remite con el reposo.  Grado2 La fatiga no remite con el reposo, limita las actividades de la vida cotidiana.  Grado3 La fatiga no remite con el reposo, limita las actividades de autocuidado.</p>
<p><b>Toxicidad no hematológica Neuropatía periférica sensitiva o motora</b>  Definición conceptual: Trastorno caracterizado por inflamación o degeneración de los nervios sensoriales o motores periféricos.  Definición operacional: Cuadro clínico que surge como secuela de degeneración de los nervios periféricos.  Grado1 Asintomático o con disminución de los reflejos tendinosos profundos o parestesia.  Grado2 Presencia de síntomas moderados limitando actividades cotidianas instrumentales.  Grado3 Síntomas severos limitando autocuidado.  Grado4 Pone en riesgo la vida y amerita intervención urgente.</p>
<p><b>Toxicidad no hematológica Alopecia</b></p>

Definición conceptual: Desorden caracterizado por una disminución de la densidad del cabello en comparación con la normal para un individuo según la edad y localización corporal.

Definición operacional: Disminución de la densidad del cabello para el género y edad.

Grado1 Pérdida de cabello menor al 50% de lo normal para un individuo y es obvio solo a la inspección cercana.

Grado2 Pérdida de cabello igual o mayor a 50% de lo normal y aparente a la inspección.

#### **Toxicidad no hematológica Alaninotransferasa elevado**

Definición conceptual: Hallazgo basado en resultados de pruebas de laboratorio que indican un aumento en el nivel de alanino transferasa ALT en la muestra de sangre.

Definición operacional Cifras de alanino transferasa ALT sobre los niveles de referencia.

Escala de medición

Grado1 Cifras sericas de alanino transferasa ALT 3 veces más alto que el límite de referencia.

Grado2 Cifras sericas de alanino transferasa ALT entre 3 y 5 veces más alto que el límite de referencia.

Grado3 Cifras sericas de alanino transferasa ALT entre 5 y 20 veces más alto que el límite de referencia.

Grado4 Cifras sericas de alanino transferasa ALT 20 veces más alto que el límite de referencia.

#### **Toxicidad no hematológica Aspartato transferasa elevado**

Definición conceptual: Hallazgo en resultados de pruebas de laboratorio que indican un aumento en el nivel de aspartato transferasa AST en la muestra de sangre.

Definición operacional: Cifras de aspartato transferasa AST sobre los niveles de referencia.

Escala de medición

Grado1 Cifras sericas de aspartato transferasa AST 3 veces más alto que el límite de referencia.

Grado2 Cifras sericas de aspartato transferasa AST entre 3 y 5 veces más alto que el límite de referencia.

Grado3 Cifras sericas de aspartato transferasa AST entre 5 y 20 veces más alto que el límite de referencia.

Grado4 Cifras sericas de aspartato transferasa AST 20 veces más alto que el límite de referencia.

#### **Toxicidad no hematológica Bilirrubinas elevadas.**

Definición conceptual: Hallazgo basado en resultados de pruebas de laboratorio que indican un aumento en el nivel de bilirrubinas en las muestras de sangre.

Definición operacional: Cifras de bilirrubinas sobre el valor de referencia en una muestra sanguínea.

Grado1 Cifra sérica de bilirrubinas 1.5 veces mayor del límite superior de referencia.

Grado2 Cifra sérica de bilirrubinas 1.5 a 3 veces mayor del límite superior de referencia.

Grado3 Cifra sérica de bilirrubinas 3 a 10 veces mayor del límite superior de referencia.

Grado4 Cifra sérica de bilirrubinas mas de 10 veces mayor del límite superior de referencia.

### **Toxicidad no hematológica Lesion Renal Aguda**

Definición conceptual: desorden caracterizado por la perdida aguda de la función renal clasificada clásicamente como prerrenal renal y postrenal

Definición operacional: Cifras de creatinina sobre el valor de referencia en una muestra sanguínea.

Grado1 Cifra sérica de creatinina con incremento de 0.3 mg/dL del basal; creatinina de 1.5 a 2 veces sobre el valor basal

Grado2 Cifra sérica de creatinina con valor de 2 a 3 veces sobre el valor basal

Grado3 Cifra sérica de creatinina con valor mayor a 3 veces sobre el valor basal o mayor a 4 mg/dL: se indica hospitalización

Grado4 con consecuencias que ponen en peligro la vida, se indica diálisis

Grado 5 muerte

## **BiBLOGRAFIA**

1. Pagliaro LC. Testicular cancer: When less is more. *Curr Oncol Rep*. 2010;12(4):271–7.
2. Hanna N, Einhorn LH. Testicular cancer: a reflection on 50 years of discovery. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014;32(28):3085–92. Available from: <http://jco.ascopubs.org/content/32/28/3085.full#ref-49%5Cnhttp://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2014.56.0896>
3. Williams S, Birch R, Einhorn L, Irwin L, Greco A, Loehrer P. Treatment of Disseminated Germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or Etoposide. *N Engl J Med*. 1987;316(23):1435–40.
4. Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ, Jones M, Thomson DB, Harvey VJ, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumours: a randomised trial. Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group. *Lancet* [Internet]. 2001;357(9258):739–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253966>
5. Grimison PS, Stockler MR, Thomson DB, Olver IN, Harvey VJ, GebSKI VJ, et al. Comparison of Two Standard Chemotherapy Regimens for Good-Prognosis Germ Cell Tumors : Updated Analysis of a Randomized Trial. 2010;(Table 1):1253–62.
6. IGCCGG. International germ cell consensus classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol*. 1997;15(2):594–603.
7. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, Théodore C, Chevreau C, Geoffrois L, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: A randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol*. 2007;18(5):917–24.
8. de Wit R, Stoter G, Kaye SB, Sleijfer DT, Jones WG, ten Bokkel Huinink WW, et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 1997;15(5):1837–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164193>

9. Biya J, Stoclin A, Dury S, Pavec J Le, Mir O, Lazarovici J, et al. Consortium de détection et prise en charge des atteintes pulmonaires induites par la bléomycine. *Bull Cancer* [Internet]. 2016;103(7–8):651–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.04.005>
10. Irappa M, Modi G, Patel A, An A, Panchal H, Parikh S. Pulmonary toxicity following bleomycin use: A single-center experience. *J Cancer Res Ther* [Internet]. 2017;0(0):0. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28862210><http://www.cancerjournal.net/preprintarticle.asp?id=204887>
11. Lauritsen J, Kier MGG, Bandak M, Mortensen MS, Thomsen FB, Mortensen J, et al. Pulmonary function in patients with germ cell cancer treated with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1492–9.
12. MASATO TASHIRO KI. Lung Fibrosis 10 Years after Cessation of Bleomycin Therapy. 2008;77–80.
13. Maruyama Y, Sadahira T, Mitsui Y, Araki M, Wada K, Tanimoto R. Prognostic impact of bleomycin pulmonary toxicity on the outcomes of patients with germ cell tumors. *Med Oncol* [Internet]. 2018;0(0):0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-018-1140-5>
14. Martínez-Sánchez YL, Ríos PMEL, Arias-flores R, Barrios-bautista 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(55):508–16.
15. Ghazarian AA, Kelly SP, Altekrose SF, Rosenberg PS, McGlynn KA. Future of testicular germ cell tumor incidence in the United States: Forecast through 2026. *Cancer*. 2017;123(12):2320–8.
16. Woldu SL, Aydin AM, Rao A V., Hutchinson RC, Singla N, Clinton TN, et al. Differences at Presentation and Treatment of Testicular Cancer in Hispanic Men: Institutional and National Hospital-based Analyses. *Urology* [Internet]. 2018;112:103–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.08.059>
17. Grimison PS, Stockler MR, Chat M, Thomson DB, Gebiski V, Friedlander M, et al. Accelerated BEP for metastatic germ cell tumours : a multicenter phase II trial by the

Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group ( ANZUP ). 2014;143–8.

18. Bokemeyer C, Ludwig E, Reile D, Harstrick A, Poliwoda H, Schmoll HJ. Antitumour activity and toxicity of continuous infusion versus bolus administration of bleomycin in two heterotransplanted human testicular cancer cell lines. *Oncol Rep.* 1995;
19. Cooper KR HW. Prospective study of the pulmonary toxicity of continuously infused bleomycin. *Cancer Treat Rep.* 1981;65(5–6):419–25.
20. Ginsberg Sandra J, Crooke Stanley, Bloomfield Clara, Peterson Bruce, Kennedy B J, BLOM JOhannes, Ellison Rose Ruth, Pajak Thomas GA. Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Low-Dose Continuous Infusion Bleomycin in Non-Hodgkin's Lymphoma: *Cancer.* 1982;49:1346–52.
21. Hollister D, Silver Richard T, Gordon Bruce CM. Continuous infusion vincristine and bleomycin with high dose methotrexate for resistant non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer.* 1982;50(9):1690–4.
22. Shamash J, Sarker SJ, Huddart R, Harland S, Joffe JK, Mazhar D, et al. A randomized phase III study of 72 h infusional versus bolus bleomycin in BEP (bleomycin, etoposide and cisplatin) chemotherapy to treat IGCCCG good prognosis metastatic germ cell tumours (TE-3). *Ann Oncol.* 2017;28(6):1333–8.