



---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO  
SOCIAL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**TITULO DEL PROYECTO**  
**Tasa de respuesta con esquema Baby-BOP en pacientes con tumores  
germinales tratados en el Hospital de Oncología de Centro Médico  
Nacional Siglo XXI**

**Presenta:**

**Dra. Miriam Alejandra Nájar Rodríguez**

Residente de tercer año de Oncología Médica  
Hospital de Oncología CMN S XXI  
Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, CP 06720  
Tel. 56276900, ext. 22784; najar436@mail.com

**Asesor Clínico:**

**Dra. Ana Elena Martin Aguilar.**

Médico Adscrito a Oncología Médica  
Hospital de Oncología CMN S XXI  
Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, CP 06720  
Tel. 56276900, ext. 22784 ana\_em@hotmail.com

**Asesor Metodológico:**

**Dr. Abdel Karim Dip Borunda**

Jefe de servicio de Oncología Médica  
Hospital de Oncología CMN S XXI  
Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, CP 06720  
Tel. 56276900, ext. 22784 borund@hotmail.com



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.

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

**AFP:** Alfafetoproteína

**Baby-BOP:** Cisplatino, vincristina, bleomicina

**BEP:** Bleomicina, Etopósido y cisplatino

**Beta-hCG:** Gonadotropina coriónica humana fracción beta

**BOMP-EPI:** Bleomicina, Vincristina, Metrotexate, Cisplatino/Etopósido, Ifosfamida, Cisplatino

**DHL:** Lactato deshidrogenasa

**ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group

**EE:** Enfermedad estable

**IGCCCG:** Grupo Internacional de Colaboración de Cáncer de Células Germinales

**M:** Metástasis

**MRI:** Resonancia magnética

**MT:** Marcadores tumorales

**N:** Ganglios

**P:** Progresión

**POMBACE:** Cisplatino, Vincristina, Metrotexate y Bleomicina

**RC:** Respuesta completa

**RP:** Respuesta parcial

**SEER:** Surveillance, Epidemiology and End Results

**T:** Tumor

**TAC:** Tomografía Axial Computarizada

**TGM:** Tumor Germinal Mixto

**ULN:** Límite superior normal

**US:** Ultrasonido

## **RESUMEN ESTRUCTURADO**

Estudio retrospectivo observacional para evaluar la tasa de respuesta con esquema Baby-BOP en pacientes con tumores germinales tratados en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional siglo XXI.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRIMARIO**

Determinar la tasa de respuesta con esquema Baby-BOP en pacientes con tumores germinales tratados en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Describir la evolución de la respuesta tumoral a 6 meses (cambios en marcadores tumorales y respuesta imagenológica) en pacientes con diagnóstico de tumor de células germinales tratados con quimioterapia de inducción Baby-BOP.

Describir los efectos secundarios asociados al tratamiento en pacientes con tumor de células germinales tratados con Baby-BOP.

## **PACIENTES MATERIAL Y MÉTODOS**

Tipo de estudio Diseño: Estudio de cohorte, retrospectivo, descriptivo.

Por la maniobra del investigador: Observacional

Por el número de mediciones: Longitudinal

Por la naturaleza del estudio: Clínico

## **TAMAÑO DE MUESTRA**

Se incluirá a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión

## **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Pacientes con diagnóstico de tumor de células germinales tratados con quimioterapia de inducción Baby-BOP de enero de 2018 a febrero 2023 en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes con diagnóstico de tumor de células germinales
- IGCCCG Riesgo pobre
- Mayores de 18 años
- ECOG 0, 1, 2 o 3

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Otra malignidad primaria
- Tratamiento previo con quimioterapia o radioterapia

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Se incluirán pacientes con diagnóstico de tumor germinal que hayan recibido esquema Baby-BOP.

Se realizará una revisión de los criterios de inclusión y exclusión por parte de un investigador del estudio. Para ello, se revisarán los expedientes de los pacientes con TGM, los estudios de laboratorio y tomografía. Se realizará una captura de la información, misma que será recabará en la hoja de recolección de datos. Los resultados obtenidos, serán comparados con los resultados del estudio de Gillesen et al para ver si nuestros pacientes tienen la misma respuesta reportada.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos serán concentrados en una hoja de cálculo de Excel, protegiendo los datos que permitan identificar a los pacientes, posteriormente, se someterán a una revisión de control de calidad para evaluar errores de captura. Una vez realizado este proceso, se ocupará estadística descriptiva (medidas de tendencia central y dispersión; frecuencias y porcentajes) El análisis se realizará con el software estadístico SPSS Ver. 25.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Es un estudio sin riesgo, ya que no se realizará ninguna intervención o modificación en las variables fisiológicas, psicológicas o sociales en los individuos que participan en el estudio.

El protocolo cumple con lo estipulado en la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial y la declaración de Ginebra para realización de estudio en seres humanos. Por ser un estudio retrospectivo en el cual no hay contacto con el paciente, no requiere consentimiento informado.

## **RECURSOS E INFRAESTRUCTURA EXPERIENCIA DEL GRUPO**

El Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional siglo XXI es un centro de referencia nacional de pacientes con diagnóstico de tumor germinal. El presente protocolo implica el registro de la información clínica, de laboratorio y tomografía. Todos los estudios son los que se realizan de forma rutinaria para tratar a los pacientes con tumor germinal por lo cual no se requieren recursos adicionales.

## **EXPERIENCIA DEL GRUPO**

La Dra. Ana Elena Martin Aguilar, ha participado previamente en otros estudios retrospectivos. Actualmente es médico adscrito de tumores genitourinarios en el Hospital de Oncología Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

El Dr. Abdel Karim Dip Borunda ha participado previamente en otros estudios retrospectivos. Actualmente es Jefe del servicio de oncología Médica en el Hospital de Oncología Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

## ÍNDICE

<b>GLOSARIO DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>2</b>
<b>RESUMEN ESTRUCTURADO</b> .....	<b>3</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>3</b>
<b>OBJETIVO PRIMARIO</b> .....	<b>3</b>
<b>OBJETIVOS SECUNDARIOS</b> .....	<b>3</b>
<b>PACIENTES MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>3</b>
<b>TAMAÑO DE MUESTRA</b> .....	<b>3</b>
<b>POBLACIÓN DE ESTUDIO</b> .....	<b>3</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b> .....	<b>3</b>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b> .....	<b>3</b>
<b>CRITERIOS DE ELIMINACIÓN</b> .....	<b>5</b>
<b>DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b> .....	<b>4</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	<b>4</b>
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS</b> .....	<b>4</b>
<b>RECURSOS E INFRAESTRUCTURA EXPERIENCIA DEL GRUPO</b> .....	<b>4</b>
<b>EXPERIENCIA DEL GRUPO</b> .....	<b>4</b>
<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>7</b>
<b>EPIDEMIOLOGÍA</b> .....	<b>7</b>
<b>FACTORES DE RIESGO</b> .....	<b>7</b>
<b>CUADRO CLINICO</b> .....	<b>8</b>
<b>DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN</b> .....	<b>8</b>
<b>ESTRATIFICACIÓN POR GRUPO PRONÓSTICO</b> .....	<b>10</b>
<b>TRATAMIENTO</b> .....	<b>10</b>
<b>JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b> .....	<b>13</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>13</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>13</b>
<b>HIPÓTESIS</b> .....	<b>13</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>14</b>
<b>OBJETIVO PRIMARIO</b> .....	<b>14</b>
<b>OBJETIVOS SECUNDARIOS</b> .....	<b>14</b>

<b><i>PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.....</i></b>	<b><i>15</i></b>
<b><i>POBLACIÓN DEL ESTUDIO .....</i></b>	<b><i>15</i></b>
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	15
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	15
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	19
<b><i>DEFINICIÓN DE VARIABLES.....</i></b>	<b><i>16</i></b>
<b><i>CONSIDERACIONES ÉTICAS.....</i></b>	<b><i>25</i></b>
RECURSOS E INFRAESTRUCTURA EXPERIENCIA DEL GRUPO.....	26
EXPERIENCIA DEL GRUPO.....	25
<b><i>ANEXOS.....</i></b>	<b><i>34</i></b>
Anexo 1.....	35
Anexo 2.....	36
Anexo 3.....	37
Anexo 4.....	38
Anexo 5.....	39
Anexo 6.....	40
Anexo 7.....	29
<b><i>BIBLIOGRAFÍA.....</i></b>	<b><i>41</i></b>

## **ANTECEDENTES**

El cáncer testicular es una neoplasia poco frecuente que abarca menos del 1% de las neoplasias en hombres. Aproximadamente el 90% de los pacientes con cáncer testicular tienen un tumor germinal mixto (TGM). (1)

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Referente a la incidencia, se ha encontrado una tendencia al aumento en promedio de 0.7% anual de 2010 a 2019. Para el año 2022 se estima una incidencia de 9 910 casos, esto corresponde al 0.5% de todas las neoplasias. La sobrevida global a 5 años se estima del 95%. (2).

Referente a lo reportado en México, se realizó un estudio en el Hospital General de México para conocer la epidemiología de esta neoplasia, donde se reporta que la incidencia ha aumentado en los últimos años, encontrándose de manera más frecuente en hombres de 20-30 años y siendo la histología más frecuente el cáncer germinal mixto, similar a lo reportado en la literatura mundial. (3)

Los tumores germinales mixtos abarcan el 95% de todos los casos originados en los testículos y se clasifican en dos subtipos histológicos principales: Seminoma y no seminoma. Los No seminomas se dividen en cuatro subtipos histológicos: carcinoma embrionario, coriocarcinoma, tumor de saco vitelino y teratoma. Los teratomas a su vez se clasifican en maduro o inmaduro pero esta distinción no ha mostrado tener un valor significativo en adultos y no afecta su tratamiento.

La edad de presentación del cáncer testicular varía entre los 20-45 años, siendo infrecuente en menores de 15 años y mayores de 60 años. Basado en el subtipo histológico, la edad de presentación varía, los seminomas generalmente se presentan a una edad más tardía, alrededor de los 35 años y los no seminomas a los 25 años. (4)

De manera poco frecuente los tumores germinales mixtos se pueden originar en sitios extragonadales (glándula pineal, mediastino, retroperitoneo), siendo estos manejados de manera similar a los tumores testiculares y con posterior tratamiento dirigido a la masa residual, sin embargo dada la rareza de estas neoplasias, se recomienda sean manejados en hospitales de alto volumen. (5)

## **FACTORES DE RIESGO**

Los hombres en los cuales existe antecedente de un familiar en primer grado con cáncer testicular o que tienen una historia personal de criptorquidia tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer testicular. Así mismo en aquellos que ya presentaron cáncer testicular tienen un riesgo aumentado de un segundo primario contralateral; esto sugiere que existe una asociación genética o en el desarrollo para la predisposición de esta neoplasia. (1)

Los factores más relacionados y con mayor riesgo relativo son cáncer testicular previo, historia familiar y una talla alta; dentro de estos el factor con mayor riesgo

relativo es tener un hermano con cáncer testicular, lo cual aumenta el riesgo hasta 10 veces. (6)

## **CUADRO CLINICO**

Generalmente se presenta como una tumoración no dolorosa que puede ser diagnosticado de manera incidental o durante una exploración física de rutina. Del 30%-40% presentan sensación de pesantez o como un cuadro de orquitis o epididimitis, en los cuales se otorgó tratamiento antibiótico con pobre respuesta; en quienes no tienen una resolución del cuadro se debe indicar ultrasonido testicular. (1)

Cuando la enfermedad es avanzada, el cuadro clínico dependerá del sitio de la actividad metastásica, pudiéndose presentar dolor óseo (metástasis óseas), cefalea (metástasis a sistema nervioso central), síndrome de vena cava (actividad mediastinal), disnea y tos (actividad pulmonar) o edema de miembros pélvicos y trombosis.

## **DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN**

Cuando se considera cáncer testicular como una posibilidad diagnóstica, se debe de realizar historia clínica, exploración física, ultrasonido testicular (US), marcadores tumorales, radiografía de tórax y Tomografía (TAC) abdomino-pélvica.

Una de las indicaciones del US testicular es evaluar la presencia de un tumor intratesticular cuando se palpa alguna anormalidad en la exploración física. La presencia de una masa solida intratesticular solitaria es altamente sospechosa de malignidad. El ultrasonido es la modalidad de elección inicial, la exactitud sonográfica es alrededor del 100% para diferenciar una enfermedad intratesticular de una extratesticular. Cuando la localización exacta de la lesión escrotal no se logra establecer con ultrasonido, se utiliza resonancia magnética (MRI).

El cáncer de testículo se presenta en US como lesiones hipoecoicas o mal definidas, calcificadas intratesticulares, mientras que en la MRI se presentan como una lesión isoíntensa respecto al parénquima testicular en T1 e hipointensa en T2. (7).

Para la estadificación se debe de realizar TAC abdomino-pélvica ya que se conoce que el principal sitio de diseminación linfática es hacia ganglios regionales, principalmente retroperitoneales, intercavaoorticos, precavales, preaórticos y retrocavales. Cuando se sospecha de metástasis pulmonar en la radiografía de tórax se debe incluir además TAC de tórax. (8)

Existen tres principales marcadores tumorales (MT): alfafetoproteína (AFP), Gonadotropina coriónica humana fracción beta (beta-hCG) y lactato deshidrogenasa (DHL), estos son necesarios para poder determinar el grupo pronóstico al que pertenece el paciente y poder valorar el resultado al tratamiento otorgado. Los MT deben ser medidos antes y después del tratamiento, así mismo

durante el seguimiento en los tumores no seminomatosos ante la sospecha de recurrencias.

La AFP no se eleva en seminoma puro, en casos en los que el reporte de histopatología sea seminoma puro y tenga MT elevados, específicamente AFP se debe interpretar y tratar como un tumor germinal mixto .

La beta-hCG es el MT más comúnmente elevado en cáncer testicular, se puede encontrar elevado en tumores seminomatosos y no seminomatosos. Cuando los niveles se encuentran por arriba de 5000 IU/L se recomienda en guías internacionales realizar resonancia magnética de encéfalo por el alto riesgo de metástasis cerebrales. (9)

La DHL es un marcador no específico el cual se encuentra elevado en aproximadamente 50% de los pacientes con cáncer testicular avanzado. El uso de la DHL por sí solo, no se debe considerar para guiar un tratamiento, sin embargo en el año 2021 un estudio reportó que los niveles de DHL mayores a 2.5 veces el límite superior normal (ULN) estaban asociados a un peor pronóstico en aquellos pacientes clasificados como buen riesgo. (10)

Variable	AFP	Beta-hCG	DHL
Límite superior normal (ULN)	10-15 mcg/L	5-10 U/L	Variable
Vida media	5-7 días	1.5-3 días	No reportada
Tumor germinal no seminomatoso (% de pacientes con elevación)	Nunca elevado en seminoma puro	Sí (15%-20% en enfermedad avanzada)	Sí (40%-60%)
Otros tumores asociados con elevación	Hepatocarcinoma, cáncer gástrico, cáncer pulmonar, cáncer de colon	Neuroendocrino, vejiga, riñón, cabeza y cuello, cérvix, uterino, linfoma, vulva, leucemia, tracto gastrointestinal	Linfoma, cáncer de pulmón de células pequeñas, Sarcoma Ewing
Condiciones no malignas causantes de elevación	Abuso de alcohol, hepatitis, cirrosis, obstrucción de tracto biliar	Marihuana, hipogonadismo	Múltiples (infarto agudo al miocardio, enfermedad hepática, enfermedad muscular, hemolisis)

Tabla 1 Generalidades de marcadores tumorales.

Nota: Adaptada de (9)

La estadificación del cáncer testicular se basa en la determinación de la extensión de la enfermedad y los niveles de MT post-orquiectomía. A nivel internacional se acepta la estadificación por el American Joint Committee on Cancer (AJCC), el cual incluye el tumor (T), ganglios (N), metástasis (M) y los niveles séricos de MT (S). (Anexo 1)

## **ESTRATIFICACIÓN POR GRUPO PRONÓSTICO**

Todos los pacientes con enfermedad avanzada de células germinales, se deben de clasificar previo al inicio de tratamiento sistémico de acuerdo al riesgo, con el objetivo de guiar el esquema de quimioterapia, número de ciclos y minimizar la toxicidad.

En 1997 el Grupo Internacional de Colaboración de Cáncer de Células Germinales (IGCCCG por sus siglas en inglés) logró unificar un modelo pronóstico válido para esta neoplasia. De acuerdo a la clasificación IGCCCG original, los seminomas metastásicos se clasifican en buen riesgo o riesgo intermedio, mientras que los no seminomas en riesgo bueno, intermedio y pobre.

El pronóstico se logró clasificar en los pacientes con histología seminoma de acuerdo a la presencia o no de metástasis viscerales no pulmonares (hepático, óseo, cerebral) y en los no seminomas de acuerdo al sitio del tumor primario (testicular, retroperitoneal o mediastinal) y el grado de elevación de marcadores tumorales. (11) (Anexo 2)

## **TRATAMIENTO**

Cuando existe una lesión sospechosa de malignidad, está indicada la orquiectomía radical inguinal y la inserción concurrente de prótesis testicular si el paciente así lo desea.

La cirugía conservadora testicular puede ser considerada en pacientes seleccionados, por ejemplo cuando hay tumores bilaterales sincrónicos, testículo solitario funcional (por ejemplo atrofia testicular contralateral) y tumores no palpables menores de 2cm. (12)

En los pacientes con sospecha de cáncer testicular y testículo contralateral normal, se debe realizar una orquiectomía inguinal radical, el abordaje trans-escrotal para biopsia u orquiectomía no se recomienda ya que aumenta el riesgo de recurrencia local. (13)

El manejo subsecuente esta dado dependiendo de la histología y estadio clínico.

En los casos en los que el paciente se presenta con:

- 1) una elevación marcada de AFP o beta-hCG
- 2) una masa testicular y/o una distribución típica para enfermedad testicular, retroperitoneal o mediastinal
- 3) un escenario clínico en el cual debido a los signos y/o síntomas o enfermedad voluminosa el riesgo de retrasar el tratamiento sistémico sea mayor que el beneficio

de un diagnóstico histológico, la quimioterapia debe de iniciarse de manera inmediata sin esperar un resultado de biopsia o a una orquiectomía. La cirugía se debe de realizar una vez completada la quimioterapia. (14)

### **QUIMIOTERAPIA DE INDUCCION**

La quimioterapia de inducción consiste en iniciar con dosis bajas de fármacos que han demostrado ser efectivas en esta neoplasia. El objetivo es obtener un control de la enfermedad de manera segura y mejorar los síntomas secundarios a las metástasis, principalmente en aquellas situaciones donde el otorgar un tratamiento estándar puede causar complicaciones que impidan dar más ciclos de tratamiento, por ejemplo disminuir el riesgo de lisis tumoral, disminuir las toxicidades y disminuir carga tumoral.

Por lo anterior es muy importante tener en cuenta el volumen tumoral al momento de indicar una quimioterapia, definiendo como alto volumen enfermedad diseminada, con altos niveles de marcadores tumorales (AFP, bGCH y DHL) y pobre funcionalidad.

En un estudio realizado en 1994 se intentó clasificar a los pacientes que por el sitio de localización tumoral originaban un alto riesgo de complicaciones, encontrándose que quienes presentaban dos de las siguientes tres características se consideraban de super alto riesgo (15):

1. Disnea, dolor torácico, hemoptisis y pérdida de peso.
2. Enfermedad voluminosa pulmonar, niveles elevados de BGCH (>100 000)
3. Hipoxemia menor a 60mmHg.

La rápida respuesta durante el primer ciclo de quimioterapia puede causar complicaciones que pongan en peligro la vida, como síndrome de lisis tumoral, insuficiencia respiratoria, hemorragia y falla multiorgánica. (16). Por lo anterior los esquemas de quimioterapia con cisplatino a bajas dosis (20mg/m<sup>2</sup>) y etopósido (100mg/m<sup>2</sup>) diario por 2-3 días se han otorgado históricamente en estudios retrospectivos previo al tratamiento definitivo con el objetivo de lograr un control de la enfermedad.

Estos esquemas incluyen POMBACE (Cisplatino, vincristina, metrotexato y bleomicina alternado con dactinomicina, ciclofosfamida y etopósido) (17), BOMP-EPI (18) y el más actual y de carácter prospectivo Baby-BOP (19).

El estudio POMBACE fue el primero que se realizó, incluyo 53 pacientes para otorgar tratamiento con quimioterapia basada en cisplatino, vincristina, metrotexato, bleomicina, actinomicina D, ciclofosfamida y etopósido, la tasa de respuesta completa obtenida fue de 62% y específicamente en aquellos con alto volumen fue de 56%. En cuanto a la sobrevida global a 5 años fue de 61% y en aquellos con alto volumen 67%, siendo no superior al esquema BEP.

El estudio BOMP-EPI incluyó pacientes con diagnóstico de tumor germinal mixto de pobre riesgo, se realizó en 14 centros y el tratamiento consistió en bleomicina 30mg, vincristina 2mg, metotexate 300mg/m<sup>2</sup> y cisplatino 100mg/m<sup>2</sup> (BOMP), alternando después de un intervalo de 14 días con etopósido 120mg/m<sup>2</sup> del día1 al 4, ifosfamida 1.3g/m<sup>2</sup> día1-4 y cisplatino 25mg/m<sup>2</sup> día1-4 (EPI). Se incluyeron 38 pacientes y el promedio de ciclos administrados fue 7. Dieciocho pacientes tuvieron respuesta completa con únicamente quimioterapia y 4 lograron respuesta completa con quimioterapia y cirugía. Posterior a 41 meses, la sobrevida global y la SLP fue de 64% y 58%, respectivamente.

El estudio con esquema Baby-BOP se realizó en Reino Unido, en 20 pacientes con tumor de células germinales metastásico, en quienes se otorgó tratamiento de inducción con dosis bajas de quimioterapia, encontrándose que es un esquema bien tolerado, sin muertes y sin toxicidades relacionadas al tratamiento; así mismo se asoció a una disminución significativa de marcadores tumorales. Se encontró que la sobrevida global a 2 años fue 79% en aquellos que recibieron Baby-BOP vs 80% en quienes no lo recibieron, concluyéndose que es un esquema de tratamiento con menor toxicidad y una opción viable en pacientes con alta carga tumoral.

Debido a lo anterior, administrar un esquema de inducción en pacientes de pobre riesgo parece ser una alternativa segura y con menos toxicidades en pacientes con diagnóstico de tumor germinal mixto.

Esto nos permitiría disminuir el tiempo de hospitalización y las toxicidades secundarias a la quimioterapia.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los tumores germinales, son de las neoplasias más quimio sensibles junto con algunos linfomas. Dentro de los tumores germinales, está el subgrupo de pacientes de pobre riesgo y muy pobre riesgo, que debido a las características de la enfermedad y sitios de metástasis pueden ser altamente sintomáticos y tienen un alto riesgo de complicaciones al iniciar la quimioterapia, como el síndrome de lisis tumoral, hemorragia pulmonar o falla respiratoria entre otras.

El estándar de tratamiento actual son cuatro ciclos de tratamiento con esquema BEP (Bleomicina, etopósido y cisplatino). Sin embargo estos pacientes con enfermedad avanzada suelen presentarse con mayores complicaciones debido a la alta carga tumoral como las ya previamente comentadas, por lo que se ha intentado otorgar inducción con quimioterapia con el objetivo de lograr un control de la enfermedad y mejorar los síntomas secundarios al tumor, para posteriormente poder otorgar un tratamiento estándar de manera más segura y evitando las complicaciones relacionadas al tratamiento que dificultan continuar con los ciclos de quimioterapia posteriores.

## **JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

En la literatura internacional, existen pocos estudios que reportan las tasas de respuesta de la inducción con Baby-BOP en tumor de células germinales y no hay ninguno en la población mexicana.

Nuestro Hospital, al ser un centro de referencia, recibe un alto número de pacientes con tumores germinales, y dentro de estos, pacientes de pobre y muy pobre riesgo.

No hay suficiente evidencia que oriente sobre la eficacia del esquema Baby-BOP en población mexicana como medida para tratar pacientes con tumor de células germinales por lo cual consideramos que es importante reportar la respuesta de nuestros pacientes con este esquema.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la tasa de respuesta con esquema Baby-BOP en pacientes con tumores germinales tratados en el Hospital de Oncología Siglo XXI?

## **HIPÓTESIS**

La tasa de respuesta con esquema Baby-BOP en el Hospital de Oncología es similar a la reportada en la literatura por lo cual es seguro utilizarla

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRIMARIO**

Determinar la tasa de respuesta con esquema Baby-BOP en pacientes con tumores germinales tratados en el hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Describir la evolución de la respuesta tumoral a 6 meses (cambios en marcadores tumorales y respuesta imagenológica) en pacientes con diagnóstico de tumor de células germinales tratados con quimioterapia de inducción Baby-BOP.

Describir los efectos secundarios asociados al tratamiento con Baby-BOP en pacientes con tumor de células germinales tratados con Baby-BOP.

## **PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS**

Tipo de estudio Diseño: Estudio de cohorte, retrospectivo, descriptivo.

Por la maniobra del investigador: Observacional

Por el número de mediciones: Longitudinal

Por la naturaleza del estudio: Clínico

## **POBLACIÓN DEL ESTUDIO**

Pacientes con diagnóstico de tumor de células germinales tratados con quimioterapia de inducción Baby-BOP de enero 2018 a febrero de 2022 en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes con diagnóstico de tumor de células germinales
- IGCCCG Riesgo pobre
- Mayores de 18 años
- ECOG 0, 1, 2 o 3

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Otra malignidad primaria
- Tratamiento previo con quimioterapia o radioterapia

## **DEFINICIÓN DE VARIABLES**

### **Edad**

- Definición conceptual: Tiempo que transcurre desde el nacimiento de un individuo hasta la fecha actual.
- Definición operacional: Años cumplidos desde el nacimiento del sujeto hasta la fecha de inclusión al protocolo.
- Tipo de variable: cuantitativa discreta.
- Escala y unidad de medición: años.

### **Sitio primario:**

- Definición conceptual: Sitio anatómico en el cual se origina el tumor de origen germinal.
- Definición operativa: órgano afectado inicialmente por la enfermedad
- Tipo de variable: Cualitativa, Nominal
- Escala y unidad de medición: Testículo, mediastino, retroperitoneo

### **Histología:**

- Definición conceptual: Estudio de los tejidos y las células al microscopio que permite describir las características, el sitio del cual se origina el tumor y el tipo de tumor.
- Definición operativa: Tumor germinal no seminoma.
- Tipo de variable: Cualitativa, Nominal
- Escala y unidad de medición: teratoma, mixto, senos endodérmicos, carcinoma embrionario, coriocarcinoma.

### **Comorbilidades**

- Definición conceptual: Dos o más trastornos que ocurren en la misma persona además de la enfermedad o trastorno primario.
- Definición operativa: Identificación en el historial clínico del paciente presencia de otras enfermedades además del tumor de células germinales.
- Tipo de variable: Cualitativa, Nominal Politémica
- Escala y unidad de medición: Diabetes, Hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica, VIH

### **Tabaquismo**

- Definición conceptual: Adicción crónica generada por el tabaco, que produce dependencia física y psicológica.
- Definición operacional: identificación por el historial clínico del consumo de tabaco.

- Tipo de variable: cualitativa dicotómica.
- Escala y unidad de medición: presente o ausente.

### **Etapas clínicas**

Definición conceptual: Estimación de la extensión del cáncer en base a los resultados de exámenes médicos, estudios por imagen y las biopsias del tumor.

Definición operacional: Estadificación en base a exámenes médicos, estudios por imagen de la etapa clínica en la que se encuentra el paciente. Las etapas

- Etapa III
- Etapa IIIA
- Etapa IIIB
- Etapa IIIC

Tipo de variable: Categórica Ordinal

### **DHL**

- Definición conceptual: Enzima implicada en la vía metabólica glucolítica, especialmente en condiciones anaerobias, encargada de la conversión de piruvato a lactato mediante la oxidación NADH a NAD<sup>+</sup>.
- Definición operacional: Identificación mediante estudio de laboratorio la presencia o ausencia de esta enzima antes del inicio de tratamiento y 6 meses posterior a la inducción.
- Tipo de variable: Cuantitativa continua.
- Escala y unidad de medición: UI/L

### **AFP**

- Definición conceptual: Glucoproteína considerada marcador oncofetal
- Definición operacional: Identificación mediante estudio de laboratorio la presencia o ausencia de esta enzima antes del inicio de tratamiento y 6 meses posterior a la inducción.
- Tipo de variable: Cuantitativa continua
- Escala y unidad de medición: ng/ml

### **Fracción Beta gonadotropina coriónica humana**

- Definición conceptual: Proteína sintetizada principalmente por los tejidos embrionarios; constituida por 2 cadenas de aminoácidos denominadas alfa ( $\alpha$ ) y beta ( $\beta$ ).
- Definición operacional: Identificación mediante estudio de laboratorio la presencia o ausencia de esta enzima antes del inicio de tratamiento y 6 meses posterior a la inducción.
- Tipo de variable: Cuantitativa continua

- Escala y unidad de medición: ng/ml

### **Respuesta completa clínica**

- Definición conceptual: Ausencia de todas las lesiones y ganglios estudio de imagen, posterior al tratamiento y comparado con estudio previo de acuerdo a criterios por RECIST 1.1 (ANEXO 3)
- Definición operacional: Identificación mediante estudio de imagen la ausencia de lesiones y ganglios posterior al tratamiento.
- Tipo de variable: cuantitativa dicotómica.
- Escala y unidad de medición: presente o ausente.

### **Respuesta parcial**

- Definición conceptual: Disminución de igual o >30% de la suma de todas las lesiones de acuerdo a criterios por RECIST 1.1 (ANEXO 3)
- Definición operacional: Identificación mediante estudio de imagen si existe reducción de >30% de la suma de todas las lesiones medido por tomografía.
- Tipo de variable: cuantitativa dicotómica.
- Escala y unidad de medición: presente o ausente.

### **Enfermedad estable**

- Definición conceptual: Ausencia de respuesta parcial o progresión de la enfermedad en estudio de imagen posterior al tratamiento de acuerdo a criterios por RECIST 1.1 (ANEXO 3)
- Definición operacional: Identificación mediante estudio de imagen la ausencia de respuesta parcial o progresión de la enfermedad.
- Tipo de variable: cuantitativa dicotómica.
- Escala y unidad de medición: presente o ausente.

### **Progresión de la enfermedad**

- Definición conceptual: Incremento de igual o >20% de la suma de los diámetros de enfermedad medible e igual o >5 mm de incremento absoluto de los diámetros durante o posterior al culminar el tratamiento de acuerdo a criterios por RECIST 1.1 (ANEXO 3)
- Definición operacional: Identificación mediante estudio de imagen la presencia de incremento de la enfermedad en >20% o >5 mm de los diámetros al finalizar el tratamiento.
- Tipo de variable: cuantitativa dicotómica.
- Escala y unidad de medición: presente o ausente.

### **ECOG (Anexo 4)**

- Definición conceptual: Identificación del estado funcional con la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) mediante la historia clínica.

- Definición operacional: Evaluación del estado funcional mediante la historia clínica o notas del expediente. Se divide del 0 al 3, correspondiendo:
  - ECOG 0: Puede realizar sus actividades de manera normal, sin restricciones, ni ayuda.
  - ECOG 1: Actividad restringida al esfuerzo físico extenuante
  - ECOG 2: Capaz de realizar actividades de autocuidado, incapaz para trabajar. Menos del 50% del tiempo despierto lo pasa en la cama.
  - ECOG 3: Capacidad restringida para autocuidado y aseo personal. Más del 50% del tiempo despierto en cama.
- Tipo de variable: categórica ordinal.
- Escala y unidad de medición: Estado funcional mediante la clasificación del ECOG.

### **Quimioterapia de inducción**

- Definición conceptual: Es la administración de quimioterapia antes de la cirugía o radioterapia definitiva.
- Definición Operacional: Es la administración de quimioterapia con bleomicina + Vincristina + Cisplatino (Baby-BOP)
- Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica
- Escala y unidad de medición: Presente ausente

### **Fecha de inicio de quimioterapia de inducción**

- Definición conceptual: Indicación de tiempo en que se inicia el tratamiento.
- Definición operativa: día, mes y año de aplicación
- Tipo de variable: cuantitativa discreta
- Escala y unidad de medición: día, mes y año

### **Quimioterapia subsecuente:**

- Definición conceptual: tratamiento farmacológico que se da después del esquema de inducción.
- Definición operativa: esquema de fármacos basado en platino.
- Tipo de variable: Cualitativa, Nominal
- Escala y unidad de medición: BEP; VIP, TIP, Ninguno

### **Tiempo entre inducción y quimioterapia estándar.**

- Definición conceptual: transcurso de tiempo entre la quimioterapia de inducción y la aplicación de quimioterapia.
- Definición operativa: días transcurridos posteriores a la aplicación de quimioterapia de inducción.
- Tipo de variable: cuantitativa nominal
- Escala y unidad de medición: número de días.

## **Toxicidad a quimioterapia**

- Definición conceptual: manifestaciones clínicas secundarias a la administración de quimioterapia.
- Definición operativa: manifestaciones clínicas reportadas por el paciente o por estudios clínicos posterior a la aplicación de quimioterapia de acuerdo a CTCAE
- Tipo de variable: cualitativa nominal
- Escala y unidad de medición: 0,1,2,3,4.

## **Neutropenia**

- Definición conceptual: Hallazgo basado en resultados de laboratorio que indica una disminución en el número de neutrófilos en una muestra de sangre.
- Definición operativa: número de neutrófilos reportados posterior a la aplicación de quimioterapia.
- Tipo de variable: cualitativa ordinal
- Escala y unidad de medición: Grados 1 a 4
  - Grado 1 <1500 células/mm<sup>3</sup>
  - Grado 2 1000-<1500 células/mm<sup>3</sup>
  - Grado 3 500- <1000 células/mm<sup>3</sup>
  - Grado 4 <500 células/mm<sup>3</sup>

## **Trombocitopenia**

- Definición conceptual: Hallazgo basado en resultados de laboratorio que indica una disminución en el número de plaquetas en una muestra de sangre.
- Definición operativa: número de plaquetas reportadas posterior a la aplicación de quimioterapia.
- Tipo de variable: cualitativa ordinal
- Escala y unidad de medición: Grados 1 a 4
  - Grado 1 <75,000/mm<sup>3</sup>
  - Grado 2 <75000-50000 /mm<sup>3</sup>
  - Grado 3 <50,000-25,000/mm<sup>3</sup>
  - Grado 4 <25,000/mm<sup>3</sup>

## **Anemia**

- Definición conceptual: Desorden caracterizado por la reducción en la cifra de hemoglobina en 100 ml de sangre. Menor a 13 g/dl en hombres y menor a 12 g/dl en mujeres
- Definición operativa: cifra de hemoglobina reportada posterior a la aplicación de quimioterapia.
- Tipo de variable: cualitativa ordinal
- Escala y unidad de medición: Grados 1 a 4

- Grado 1 <10 g/dl
- Grado 2 8-10 g/dl
- Grado 3 < 8 g/dl
- Grado 4 consecuencias potencialmente mortales, indicación de intervención urgente.

## **Nausea**

- Definición conceptual: Sensación desagradable de estar a punto de vomitar, puede ocurrir sola o puede acompañar al vómito (la expulsión forzada del contenido gástrico), dispepsia u otros síntomas gastrointestinales.
- Definición operativa: Reporte del paciente de esta sensación
- Tipo de variable: cualitativa ordinal
- Escala y unidad de medición: Grado 1 a 3
  - Grado 1. Pérdida de apetito sin alteración en los hábitos alimenticios.
  - Grado 2. Disminución de la alimentación sin pérdida de peso significativa, deshidratación o malnutrición.
  - Grado 3. Calorías orales o ingreso líquidos inadecuadas o necesidad a alimentación por nutrición parenteral, sonda de alimentación o indicación de ingreso a hospital

## **Diarrea**

- Definición conceptual: Desorden caracterizado por un incremento en la frecuencia y/o disminución de la consistencia de las heces
- Definición operativa: reporte del paciente del número de evacuaciones.
- Tipo de variable: cualitativa ordinal
- Escala y unidad de medición: Grado 1. Hasta 3 evacuaciones por día sobre lo basal, incremento leve en el gasto de la estoma comparado al basal.
- Grado 2. 4 a 6 evacuaciones por día sobre lo basal, incremento moderado del gasto de la estoma
- Grado 3. Mas de 7 evacuaciones al día, puede requerir tratamiento hospitalario.

## **Neuropatía sensorial:**

- Definición conceptual: Desorden caracterizado por el daño o la disfunción de los nervios sensoriales periféricos.
- Definición operativa: Sensación reportada por el paciente
- Tipo de variable: cualitativa ordinal
- Escala y unidad de medición: 1 a 3
  - Grado 1. Asintomático
  - Grado 2. Síntomas moderados; limita las actividades diarias de la vida instrumentales.

- Grado 3. Síntomas severos, limita actividades diarias de la vida básicas

### **Nefrotoxicidad**

- Definición conceptual: Desorden caracterizado por la pérdida aguda de la función renal (2 semanas) y se clasifica como prerrenal, real y postrenal.
- Definición operativa: alteración reportada en cifras de creatinina y azoados.
- Tipo de variable: cualitativa ordinal
- Escala y unidad de medición:
  - Grado 1 Función renal conservada con tasa de filtración arriba de 90 ml/min
  - Grado 2: reducción de la función glomerular entre 60 y 89 ml/min
  - Grado 3. Incremento de las cifras de creatinina o disminución del filtrado glomerular que ameritan ingreso hospitalario.
  - Grado 4. Consecuencias que amenazan la vida; indicación de diálisis.

## **TAMAÑO DE MUESTRA**

Se incluyó a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó la revisión y selección de expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, recolectando información del expediente físico, electrónico, de imagen y de laboratorio referente a edad, sitio primario, histología, etapa clínica inicial, niveles de AFP,  $\beta$ -HGC y DHL. Fecha de inicio de tratamiento y esquema subsecuente utilizado. Los datos fueron concentrados en una hoja de cálculo de Excel, protegiendo los datos que permitan identificar a los pacientes, posteriormente, se sometió a una revisión de control de calidad para evaluar errores de captura. Una vez realizado este proceso, se utilizó estadística descriptiva. Los datos cualitativos se describieron usando frecuencias simples y porcentajes. Para los datos cuantitativos se reportaron los resultados mediante medidas de resumen de tendencia central y dispersión. El análisis se realizó con el software estadístico SPSS Ver. 25.

Al final se compararon los resultados obtenidos en nuestra población con los del estudio de Gillissen (19) para ver si nuestros pacientes tienen una respuesta similar con este esquema.

## **INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se realizó una hoja de recolección de datos en donde se incluyeron la respuesta a las variables que se utilizaron en este protocolo de investigación, en la cual se obtuvo la información por revisión de expedientes clínicos electrónicos y físicos de los pacientes del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Ver Anexo 6.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente estudio se rige bajo los lineamientos establecidos por la declaración de Helsinki en su versión revisada y el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en México siguiendo las Buenas Prácticas Clínicas.

Es un estudio sin riesgo, ya que no se realizará ninguna intervención o modificación en las variables fisiológicas, psicológicas o sociales en los individuos que participan en el estudio.

El protocolo cumple con lo estipulado en la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial y la declaración de Ginebra para realización de estudios en seres humanos,

El determinar la tasa de respuesta en pacientes con tumor de células germinales tratados con Baby-BOP nos permitirá tener una visión más objetiva y medir mejor la eficacia del esquema de inducción Baby-BOP que actualmente se utiliza en el Hospital de Oncología.

De llevarse a cabo con éxito el estudio existirá evidencia científica aplicable en nuestra población sobre el manejo de tumor de células germinales en pacientes de pobre riesgo y altamente sintomáticos, lo que a su vez, permitirá una mejor identificación de los candidatos a quimioterapia de inducción y un mejor manejo, preservando la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes. Por lo cual el beneficio que se obtendrá con la realización de este estudio es mayor que los riesgos que pudiera presentar.

Confidencialidad. Los investigadores se comprometen a resguardar los datos obtenidos de los sujetos de investigación (datos clínicos, demográficos, resultados de laboratorio y estudios de imagen) y que todos serán anónimos; para ello las hojas de recolección de datos serán identificadas con un folio numérico consecutivo que corresponderá con los datos que puedan identificar al sujeto en el estudio y solo los investigadores tendrán acceso a los mismos.

## **RECURSOS E INFRAESTRUCTURA EXPERIENCIA DEL GRUPO**

El Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional siglo XXI es un centro de referencia nacional de pacientes con diagnóstico de tumor germinal. El presente protocolo implica el registro de la información clínica, de laboratorio y tomografía. Todos los estudios son los que se realizan de forma rutinaria para tratar a los pacientes con tumor germinal. No requiere financiamiento.

La Dra. Ana Elena Martin Aguilar, ha participado previamente en otros estudios retrospectivos. Actualmente es médico adscrito de tumores genitourinarios en el Hospital de Oncología Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

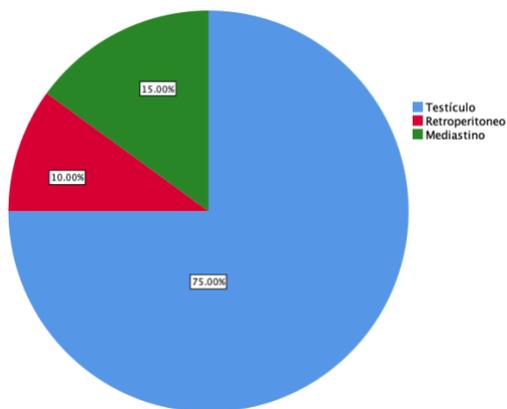
El Dr. Abdel Karim Dip Borunda ha participado previamente en otros estudios retrospectivos. Actualmente es Jefe del servicio de oncología Médica en el Hospital de Oncología Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

## RESULTADOS

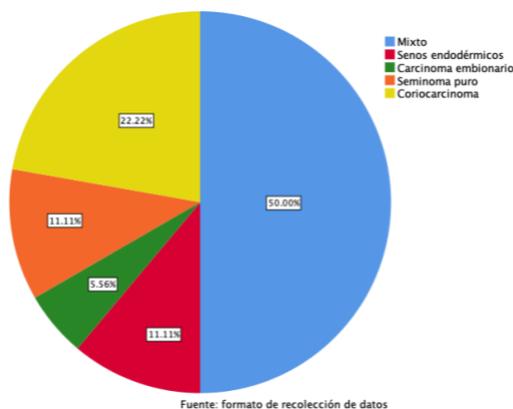
Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de una cohorte de pacientes pertenecientes al servicio de oncología médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, con el objetivo de determinar la tasa de respuesta con esquema Baby-BOP (bBOP) en pacientes con tumores germinales.

Se incluyeron 20 pacientes de enero de 2018 a febrero de 2023. Todos los pacientes eran hombres con el diagnóstico de TGM, sus características demográficas están descritas en la tabla 1.

La mediana de edad fue 28 años (16-35 años). La distribución del sitio primario se puede observar en la gráfica 1, corresponde 75% testículo, 10% retroperitoneo y 15% mediastino. Respecto a la histología, 9 pacientes (45%) presentaron tumor germinal mixto (TGM), 2 pacientes (10%) senos endodérmicos, 1 paciente (5%) carcinoma embrionario, 2 pacientes (10%) seminoma puro, 4 pacientes (20%) coriocarcinoma y 2 (10%) fueron pacientes con diagnóstico realizado mediante elevación de marcadores tumorales sin corroboración histopatológica (gráfica 2). El 45% de los pacientes tuvieron ECOG 1, 40% ECOG 2 y 15% ECOG 3. El 90% de los casos presentó una etapa clínica IIIC y 10% una etapa clínica IIIB. La media de DHL fue 2554 (241-17 699), AFP 24 502 (1 – 121 000), y HCG 5059 (0 - 70 638).



Gráfica 1. Distribución por sitio primario.  
histología



Gráfica 2. Distribución por histología

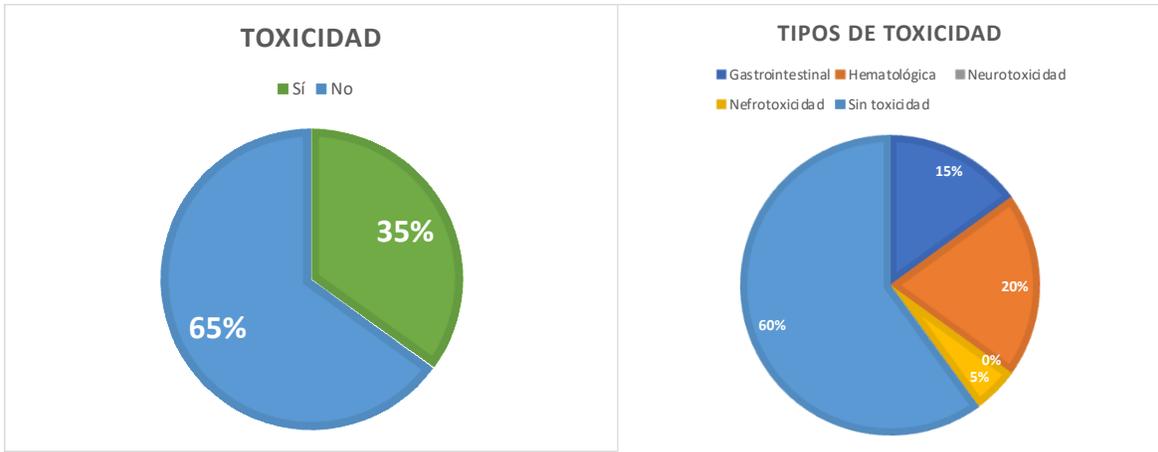
	<b>Baby-BOP</b>
<b>Número de pacientes</b>	20
<b>Mediana de edad, años (rango)</b>	28 (16-35)
<b>Etapa clínica</b>	
<b>IIIB</b>	10%
<b>IIIC</b>	90%
<b>Marcadores tumorales</b>	
DHL (UI/L)	2554 (241-17
AFP (ng/ml)	699)
HCG (ng/ml)	24 502 (1 – 121
	000)
	5059 (0 - 70 638)
<b>Sitio primario</b>	
Testículo	15 (75%)
Retroperitoneo	2 (10%)
Mediastino	3 (15%)
<b>Comorbilidades</b>	
Enfermedad renal crónica	1 (5%)
Varices gástricas	1 (5%)
Doble primario testicular	17 (85%)
Ninguna	
<b>ECOG</b>	
1	9 (45%)
2	8 (45%)
3	3 (15%)
4	0 (0%)

Tabla 1. Características demográficas

## Respuesta a tratamiento

Todos los pacientes recibieron inducción con esquema bBOP. A la fecha de corte (Mayo de 2023), se había realizado evaluación de la respuesta mediante RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) en 17 pacientes. La tasa de respuesta objetiva con la inducción de bBOP fue de 81.3%; 37% presentó enfermedad estable, 43% respuesta parcial, no hubo casos de respuesta completa y en 20% de los pacientes no se logró evaluar la respuesta por RECIST debido a que fallecieron.

Con el esquema de bBOP se presentó toxicidad en el 35% de los pacientes, 3 (15%) presentaron toxicidad gastrointestinal, 4 (20%) toxicidad hematológica y 1 paciente (5%) hepatotoxicidad y nefrotoxicidad, las mismas detalladas en la gráfica 3 y 4.



Gráfica 3. Porcentaje de toxicidades.

Gráfica 4. Subtipos de toxicidades

El tiempo medio entre la administración de la inducción con bBOP y el esquema estándar de quimioterapia fue de 10 días (3-71). Dentro de las líneas de tratamiento administradas, el 65% recibió BEP (n=13), 10% TIP (n=2) y el 25% (n=5) no recibió tratamiento subsecuente.

El comportamiento de los marcadores tumorales (MT) se valoró antes de la administración del ciclo de bBOP, posterior a la administración y a los 6 meses de administrado. La administración de bBOP se asoció a una disminución de marcadores tumorales, el comportamiento de estos se muestra en la gráfica 5, 6 y 7.

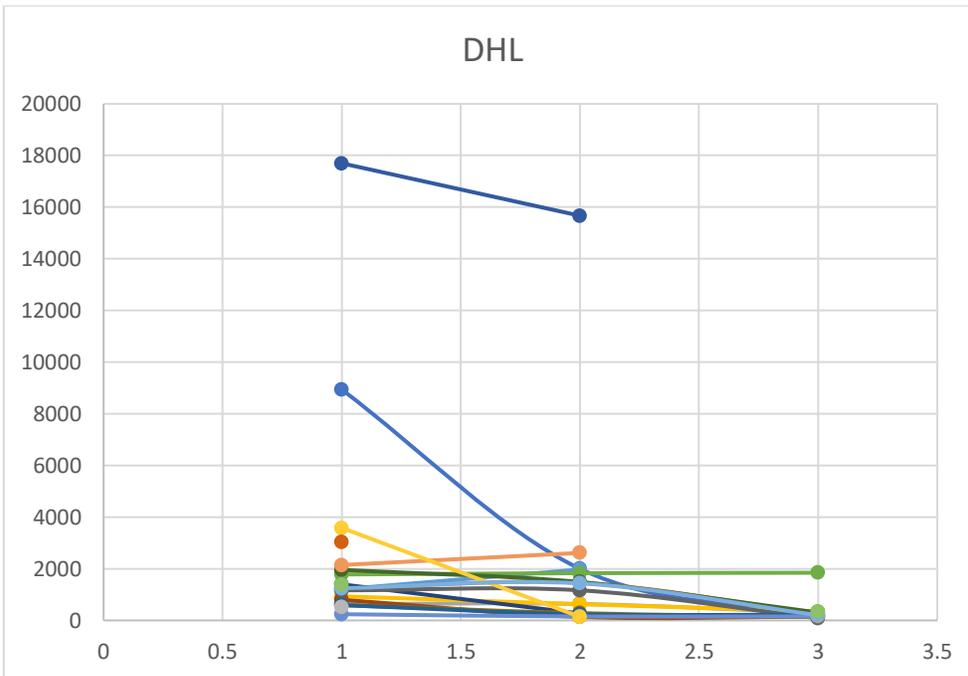
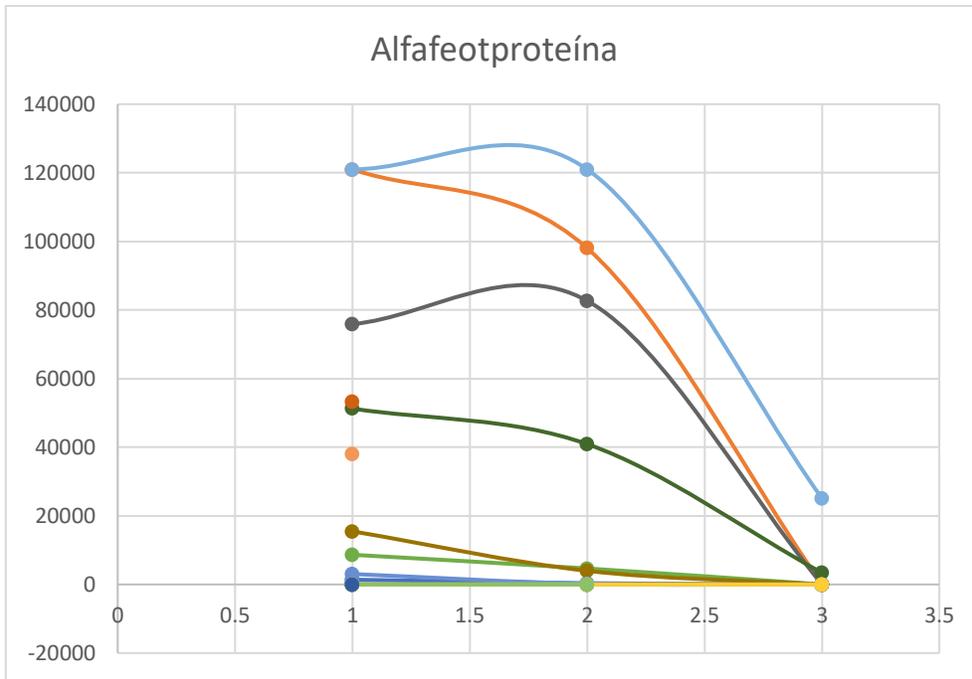
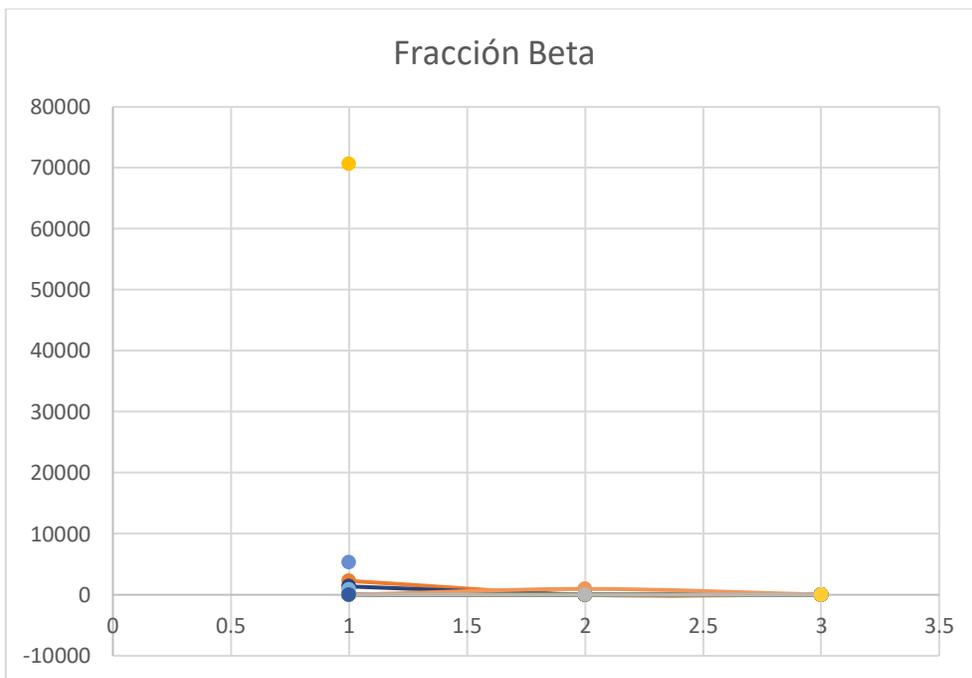


Gráfico 5. Comportamiento de DHL



**Gráfico 6. Comportamiento de AFP**



**Gráfico 7. Comportamiento de HCG-B**

El tiempo posterior a la inducción con bBOP para otorgar una primera línea de rescate tuvo una media de 18.4 días (mínima 3 días y máxima 71 días). Cabe destacar que los pacientes a los que se les otorgó bBOP a los 50 días y a los 71 días, el retraso fue secundario a complicaciones por requerimiento de hemodiálisis debido a lesión renal aguda y oclusión intestinal con complicaciones postquirúrgicas.

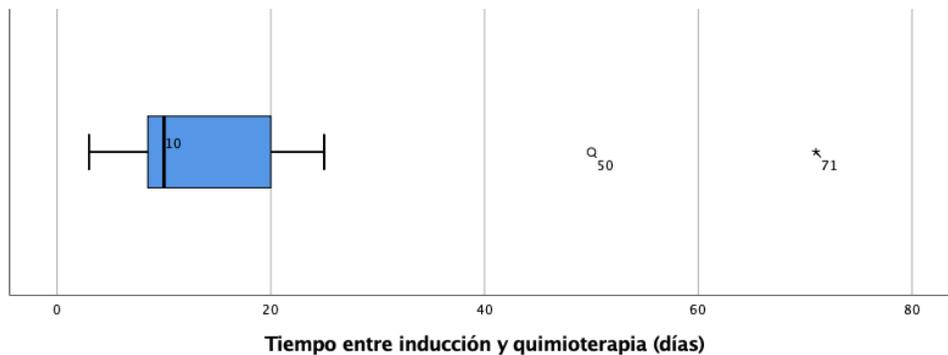


Gráfico 8. Tiempo entre inducción y quimioterapia.

Posterior a la inducción con Baby-BOP, 13 pacientes recibieron esquema BEP, 2 pacientes recibieron esquema TIP y 5 pacientes no recibieron ningún esquema debido a que fallecieron. De los 15 pacientes que recibieron tratamientos subsecuentes, 2 pacientes recibieron segunda línea, dos pacientes recibieron tercera línea y 2 recibieron cuarta línea de tratamiento.

De los 20 pacientes, a la fecha de evaluación (Junio 2023) 5 pacientes continúan en vigilancia y sin evidencia de actividad tumoral tras la realización de tumorectomía, 6 pacientes progresaron a sistema nervioso central y 1 paciente desarrollo fibrosis pulmonar tras la administración de 1LR BEP.

Dos pacientes fallecieron tras la administración de Baby-BOP, uno de ellos desarrollo síndrome de lisis tumoral y el otro paciente requirió manejo avanzado de la vía aérea, posteriormente con choque séptico de origen pulmonar y defunción. Se buscó la correlación entre el desenlace vivo/muerto y la administración de bBOP, encontrándose que no existe una relación entre el uso de inducción con este esquema y la sobrevida ( $p=.693$ ).

## DISCUSIÓN

La inducción con quimioterapia a bajas dosis se ha realizado de manera histórica en pacientes que presentan alta carga tumoral, esto con el objetivo de disminuir las complicaciones asociadas al tratamiento. El único estudio que se ha realizado para valorar la respuesta a bBOP es del 2010, en el cual se concluye que se trata de un esquema bien tolerado y con pocos eventos adversos asociados al tratamiento. El presente estudio se realizó ante la necesidad de adaptar el mejor esquema de tratamiento en pacientes considerados de alto volumen (pacientes con enfermedad diseminada, altos niveles de marcadores tumorales y pobre funcionalidad) que en caso de recibir de manera inicial el esquema estándar pudieran presentar complicaciones severas que ponen en riesgo la vida, como el síndrome de lisis tumoral, falla renal o hepática.

Si comparamos nuestros resultados con el estudio de Gillessen et. Al. El número de pacientes reclutado fue el mismo (N=20) pero la diferencia es que ellos lo reclutaron en 9 años y nuestro estudio se realizó en 4. Se puede ver la comparación de ambos estudios en la tabla 2.

	<b>Baby-BOP</b>	<b>Baby-BOP Gillessen et al</b>
<b>Número de pacientes</b>	20	20
<b>Mediana de edad, años (rango)</b>	28 (16-35)	27 (16-39)
<b>Etapa clínica</b>		
<b>IIIB</b>	10%	No disponible
<b>IIIC</b>	90%	
<b>Marcadores tumorales</b>		
DHL (UI/L)	2554 (241-17 699)	1663(562-18 534)
AFP (ng/ml)		1191 (3-33 057)
HCG (ng/ml)	24 502 (1 – 121 000) 5059 (0 - 70 638)	No disponible
<b>Sitio primario</b>		
Gonadal	15 (75%)	16 (80%)
Extragenital	5 (25%)	4 (20%)
Retroperitoneo	2 (10%)	
Mediastino	3 (15%)	
<b>Comorbilidades</b>		
Enfermedad renal crónica	1 (5%) 1 (5%)	No disponible
Varices gástricas	1 (5%)	
	17 (85%)	

Doble primario testicular		
Ninguna		
<b>ECOG</b>		
1-2	17(85%)	11 (55%)
3-4	3(15%)	9 (45%)
<b>Días entre inducción y esquema de QT</b>	18	9.1
<b>SG a 2 años</b>	No disponible	79%
<b>SG a 5 años</b>	5 (25%)	No disponible

Tabla 2. Comparación entre las características demográficas entre el estudio actual y Gillessen et. al.

El presente estudio abre un panorama para la investigación del mejor esquema de tratamiento en pacientes considerados con alto volumen, permitiendo tener menor número de complicaciones en una neoplasia altamente quimiosensible. Se han investigado varios esquemas de tratamiento de inducción para pacientes con TGM, ninguno de ellos mostrando beneficio en sobrevida global, pero sí han demostrado ser esquemas con menores tasas de toxicidad. Por lo anterior, el uso de baby-BOP no debe ser considerado un esquema de tratamiento actual, ya que no otorga una mayor tasa de respuesta objetiva y no tiene un impacto en sobrevida global, pero puede ser de utilidad en pacientes que sean adecuadamente seleccionados.

Es importante destacar la diferencia entre el tiempo de reclutamiento entre los pacientes de Gillessen et al y el estudio actual, dado que se reclutaron en la mitad del tiempo del estudio original, lo anterior puede deberse en nuestro caso, a una referencia tardía a un hospital de tercer nivel de atención, a un diagnóstico tardío o al retraso en la realización de estudios de imagen y laboratorios. Por lo anterior, en la búsqueda de optimizar recursos y mejorar la atención médica, se deben buscar estrategias que disminuyan el tiempo al diagnóstico y a la referencia de estos pacientes.

Dentro de las limitaciones que nos enfrentamos en la realización del estudio es el bajo número de pacientes reclutados, la falta de adecuado seguimiento con marcadores tumorales por limitaciones económicas, la falta de apego en el seguimiento por parte de los pacientes debido a la pandemia y la falta de infraestructura para el tratamiento oportuno y multidisciplinario de los pacientes.

Teniendo en cuenta que los pacientes con diagnóstico de TGM de manera ideal deben ser atendidos en un hospital de tercer nivel y siendo el Hospital de Oncología el único hospital de referencia en el Instituto Mexicano del Seguro Social se deben buscar estrategias de mejora y reforzar los protocolos de referencia para su pronto diagnóstico y tratamiento. Lo anterior debe considerarse una oportunidad para continuar con la investigación en este tipo de neoplasias.



## ANEXOS

### Anexo 1

Estadio Clínico				
Estadio 0	pTis	N0	M0	S0
Estadio I	pT1-4	N0	M0	SX
Estadio IA	pT1	N0	M0	S0
Estadio IB	pT2-pT4	N0	M0	S0
Estadio IS	Cualquier pT/Tx	N0	M0	S1-3
Estadio II	Cualquier pT/Tx	N1-N3	M0	SX
EstadioIIA	Cualquier pT/Tx	N1	M0	S0
	Cualquier pT/Tx	N1	M0	S1
Estadio IIB	Cualquier pT/Tx	N2	M0	S0
	Cualquier pT/Tx	N2	M0	S1
Estadio IIC	Cualquier pT/Tx	N3	M0	S0
	Cualquier pT/Tx	N3	M0	S1
Estadio III	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1a	SX
Estadio IIIA	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1a	S0
	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1a	S1
Estadio IIIB	Cualquier pT/Tx	N1-N3	M0	S2
	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1a	S2
Estadio IIIC	Cualquier pT/Tx	N1-N3	M0	S3
	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1a	S3
	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1b	Cualquier S

## Anexo 2

<b>Buen pronóstico</b>	
<b>No seminoma</b>	<b>Seminoma</b>
Primario testicular/retroperitoneal Y Ausencia de metástasis viscerales extrapulmonares Y todas las siguientes AFP < 1000 ng/ml GCH < 5000 iu/(1000ng/ml) DHL <1.5 por arriba del límite superior normal	Cualquier sitio primario Y Metástasis visceral no pulmonar Y AFP normal, cualquier GCH y DHL
<b>Riesgo intermedio</b>	
<b>No seminoma</b>	<b>Seminoma</b>
Primario retroperitoneal/testicular Y Ausencia de metástasis viscerales extrapulmonares Y cualquiera de los siguientes AFP $\geq$ 1 000 ng/ml y < 10 000ng/ml GCH $\geq$ 5 000iu/l y < 50 000 iu/l DHL $\geq$ 1.5 por arriba del límite superior normal y <10 ULN	Cualquier sitio primario Y Ausencia de metástasis viscerales extrapulmonares Y AFP Normal, cualquier nivel de GCH, cualquier nivel de DHL
<b>Pobre riesgo</b>	
<b>No seminoma</b>	<b>Seminoma</b>
Primario mediastinal o Metástasis pulmonar no visceral o cualquiera de los siguientes AFP $\geq$ 10 000 ng/ml GCH $\geq$ 50 000 iu/l DHL $\geq$ 10 LSN	Ningún paciente se clasifica como pobre pronóstico

### **Anexo 3**

#### Criterios de respuesta por RECIST 1.1

<b>Criterios</b>	<b>RECIST 1.1</b>
Respuesta completa (RC)	Desaparición de todas las lesiones, ganglios linfáticos menores de 10 mm
Progresión (P)	Incremento en más del 20% del tamaño de las lesiones, o aparición de nuevas lesiones
Respuesta parcial (RP)	Disminución en más del 30% del tamaño de las lesiones medibles
Enfermedad estable (EE)	Sin incremento o disminución en el tamaño de las lesiones, no se puede clasificar como respuesta completa o parcial.

#### Anexo 4

Escala de Karnofsky para la valoración de la capacidad funcional.

%	Estado físico
100	Normal, sin quejas, sin indicios de enfermedad.
90	Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad.
80	Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo.
50	Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día.
40	Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales. Encamado más del 50% del día.
30	Inválido grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo.
20	Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo.
10	Moribundo.
0	Fallecido.

## Anexo 5

### Equivalencias de escalas de estado funcional

Estado físico	ECOG (escala)	Karnofsky (Escala en %)
Asintomático y actividad normal (OMS: actividad normal sin restricciones)	0	90-100
Sintomático, pero ambulatorio (OMS: restricción para la actividad física intensa)	1	70-80
Sintomático, levantado durante más del 50% de las horas de vigilia (OMS: capaz de cuidar de sí mismo, pero no de trabajar)	2	50-60
Sintomático, sentado o en cama más del 50% del día (OMS: capaz de cuidar de sí mismo con limitaciones)	3	30-40
Encamado o confinado a una silla (OMS: totalmente dependiente e incapaz de cuidar de sí mismo)	4	10-20
Muerte	5	0

## Anexo 6 Hoja de recolección de datos

Folio \_\_\_\_\_

Edad al diagnóstico histológico \_\_\_\_

Sitio primario: \_\_Testículo \_\_Retroperitoneo \_\_Mediastino

Subsitio AT: \_\_Óseo. \_\_Pulmonar. \_\_Hepática. \_\_Retroperitoneal. \_\_SNC.  
\_\_Ganglionar. \_\_Mediastinal

Histología: \_\_Teratoma. \_\_Mixto. \_\_Senos endodérmicos \_\_Carcinoma embrionario.  
\_\_Seminoma puro. \_\_Coriocarcinoma

Comorbilidades: \_\_Sí. \_\_No

Tipo de comorbilidad: \_\_DM2. \_\_HAS. \_\_VIH. \_\_ERC. \_\_Ninguna. \_\_Varices gástricas

ECOG: \_\_0 \_\_1 \_\_2 \_\_3

T: \_\_TX. \_\_T0. \_\_Tis. \_\_T1 \_\_T2. \_\_T3. \_\_T4

N: \_\_NX. \_\_N0. \_\_N1. \_\_N2. \_\_N3

M: \_\_M1. \_\_M1A. \_\_M1B. \_\_M0

S: \_\_S1. \_\_S2. \_\_S3. \_\_S4. \_\_S5

EC: \_\_IIIA \_\_IIIB. \_\_IIIC

Inducción Baby BOP: \_\_Sí. \_\_No

Fecha de administración dd/mm/aaaa

Esquema subsecuente administrado: \_\_BEP. \_\_VIP. \_\_Ninguno. \_\_TIP

Fecha de inicio quimioterapia estándar: dd/mm/aaaa

Tiempo entre inducción y quimioterapia. \_\_días

DHL Inicial \_\_UI/L, DHL subsecuente \_\_UI/L, DHL 6 meses \_\_UI/L

AFP inicial \_\_ng/ml, AFP subsecuente \_\_ng/ml, AFP 6 meses \_\_ng/ml

FBGCH inicial \_\_ng/ml, FBGCH subsecuente \_\_ng/ml, FBGCH 6 meses \_\_ng/ml

RECIST: \_\_Enfermedad estable, \_\_Respuesta parcial, \_\_Progresión de la enfermedad,  
\_\_Respuesta completa, \_\_No aplica

Toxicidad: \_\_Sí, \_\_No

Subtipo toxicidad: \_\_Gastrointestinal, \_\_Hematológica, \_\_Neurotoxicidad,  
\_\_Nefrotoxicidad, \_\_Sin toxicidad, \_\_No aplica

Grado \_\_1, \_\_2, \_\_3, \_\_4, \_\_5, \_\_No aplica

Fecha de última consulta: dd/mm/aaaa \_\_Vivo, \_\_muerto

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. DeVita TV, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer Principles and Practice of Oncology United States of America: Wolters Kluwer; 2019.
2. National Cancer Institute. [Online].; 2022. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/testis.html>.
3. Gurrola-Ortega A, Sanchez-Nuñez JE, Rivera-Astorga H, Magaña-Gonzalez JE, Sarabia-Estrada RC, Garduño-Ortega LM. Cáncer testicular: incidencia, epidemiología y etiología. Cinco años de experiencia en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceada. Revista Mexicana de Urología. 2018;; p. 34-353.
4. Vasdev N, Moon A, Thorpe AC. Classification, epidemiology and therapies for testicular germ cell tumours. The International Journal of Developmental Biology. 2013;; p. 133-139.
5. Punjani N, Winquist E, Power N. Do retroperitoneal extragonadal germ cell tumor exist? Canadian Urological Association. 2015;; p. 381-384.
6. McGlynn KA, Trabert B. Adolescent and adult risk factors for testicular cancer Rockville, Maryland, USA: Nature Reviews Urology; 2014.
7. Kim W, Rosen MA, Langer JE, Banner MP, Siegelman ES. US–MR Imaging Cor- relation in Pathologic Conditions of the Scro- tum. RadioGraphics. 2007;; p. 1239-1251.
8. Gels ME, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Marrink J, Bruijn HW, Molenaar WM. Detection of recurrence in patients with clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors and consequences for further follow-up: a single-center 10-year experience. Journal of Clinical Oncology. 1995.
9. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, Einhorn LH, Fancher T, Smith DC, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on Uses of Serum Tumor Markers in Adult Males With Germ Cell Tumors. Journal of Clinical Oncology. 2010;; p. 3388-3400.
10. Beyer J, Collette L, Sauvé N, Daugaard G, Feldman D, Tandstad T, et al. Survival and New Prognosticators in Metastatic Seminoma: Results From the IGCCCG-Update Consortium. Jorunal of Clinical Oncology. 2021;; p. 1553-1562.
11. Gullessen S, Sauve N, Collette L, Daugaard G, de Wit R, AlbanyCostantine. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell

- Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;; p. 1563-1572.
12. Nason GJ, Aditya I, Leao R, Anson-Cartwright L, Jewett MAS, O Malley M, et al. Partial orchiectomy: The Princess Margaret cancer centre experience. *Urologic Oncology*. 2020;; p. 605.e20-605.e24.
  13. Stephenson A, Eggener SE, Bass EB, Chelnick DM, Daneshmand S, Feldman D, et al. Diagnosis and Treatment of Early Stage Testicular Cancer: AUA Guideline. *The Journal of Urology*. 2019;; p. 272-281.
  14. Gilligan T, Lin DW, Aggarwal R, Bagrodia A, Cost N, Costa D, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Testicular Cancer. NCCN. 2022.
  15. Moran-Ribon A, Droz JP, Kattan J, Leclercq B, Ghosn M, Couanet D, et al. Super-high-risk germ-cell tumors: a clinical entity. .
  16. Tryakin A, Fedyanin M, Bulanov A, Kashia S, Kurmukov I, Matveev V, et al. Dose-reduced first cycle of chemotherapy for prevention of life-threatening acute complications in nonseminomatous germ cell tumor patients with ultra high tumor markers and/or poor performance status. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2018.
  17. Husband DJ, Green JA. POMB/ACE chemotherapy in non-seminomatous germ cell tumours: outcome and importance of dose intensity. *European Journal of Cancer*. 1992;; p. 86-91.
  18. Germà-Lluch JR, Garcia del Muro X, Tabernero JM, Sanchez M, Aparicio J, Alba E, et al. BOMP/EPI intensive alternating chemotherapy for IGCCC poor-prognosis germ-cell tumors: the Spanish Germ-Cell Cancer Group experience (GG). *Annals of Oncology*. 1999;; p. 289-293.
  19. Gillessen S, Powles T, Lim L, Wilson P, Shamash J. Low-dose induction chemotherapy with Baby-BOP in patients with metastatic germ-cell tumours does not compromise outcome: a single-centre experience. *Annals of Oncology*. 2010;; p. 1589-1593.
  20. Huddart RA, Cafferty F, White J, Hennig IM, Cullen M, Stenning S. Long term follow-up of the MRC TE23 randomized phase II trial of intensive induction chemotherapy (CBOP/BEP) in poor prognosis germ cell tumours (GCT). *European Urology*. 2015;; p. 534-543.