



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

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición Salvador Zubirán**

**ÍNDICE DE RITIS COMO FACTOR PRONÓSTICO DE CÁNCER  
DE ENFERMEDAD GANGLIONAR Y METÁSTASIS EN  
CÁNCER DE TESTÍCULO**

**tesis**

**PARA OBTENER EL:**

**GRADO DE ESPECIALISTA**

**ES:**

**UROLOGÍA**

**PRESENTE:**

**JORGE AUGUSTO ALCACIO MENDOZA**

**TUTOR-DIRECTOR DE TESIS Y/O**

**ASESOR(ES) PRINCIPAL(ES)**

**RICARDO ALONSO CASTILLEJOS MOLINA**

**CIUDAD DE MÉXICO, 2023**



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.

Título de la tesis:

**ÍNDICE DE RITIS COMO FACTOR PRONÓSTICO DE CANCER DE ENFERMEDAD  
GANGLIONAR Y METÁSTASIS EN CÁNCER DE TESTÍCULO**

**Dr. José Alberto Ávila Funes**

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**Dr. Fernando Bernardo Gabilondo Navarro**

Profesor titular del curso de Especialidad en Urología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**Dr. Ricardo Alonso Castillejos Molina**

Tutor de Tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



# **ÍNDICE DE RITIS COMO FACTOR PRONÓSTICO DE CÁNCER DE ENFERMEDAD GANGLIONAR Y METÁSTASIS EN CÁNCER DE TESTÍCULO**

## **AUTORES**

Dr. Jorge Augusto Alcacio Mendoza

## **COAUTORES**

Dr. Miguel Francisco Armillas Canseco

Dr. Carlos Alexis González Martínez

Dr. Francisco Rafael Valencia Álvarez

Dr. Ricardo Alonso Castillejos Molina

# AGRADECIMIENTOS

# ÍNDICE

1. TÍTULO.....	6
2. MARCO TEÓRICO.....	7
3. JUSTIFICACIÓN .....	13
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	14
5. HIPÓTESIS.....	15
6. OBJETIVOS .....	16
7. TIPO DE ESTUDIO .....	17
8. DISEÑO.....	18
9. MATERIALES Y MÉTODOS .....	20
11. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE PATRICINIO.....	23
12. RESULTADOS.....	24
13. DISCUSIÓN.....	28
14. CONCLUSIONES .....	31
15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	32
16. ANEXOS .....	36

# 1. TÍTULO

ÍNDICE DE RITIS COMO FACTOR PRONÓSTICO DE CÁNCER DE ENFERMEDAD GANGLIONAR Y METÁSTASIS EN CÁNCER DE TESTÍCULO

## 2. MARCO TEÓRICO

El cáncer testicular (CaT) es la neoplasia más común en varones de entre 15 a 35 años, siendo responsable del 1% de las neoplasias sólidas en este grupo (Gurney et al., 2019; Jemal et al., 2009; Nigam et al., 2015), su incidencia llega a ser tan alta como que representa 1 de cada 20 malignidades urológicas y en las sociedades occidentales alcanza una incidencia de 3 casos por cada 100,00 habitantes masculinos (Park et al., 2018). Actualmente su incidencia va hacia el alta, específicamente se describen a finales del siglo pasado que la mayor incidencia se encontraba en países del norte de Europa, sin embargo actualmente la brecha entre los países de con alta incidencia y baja incidencia se está cerrando (Gurney (Gurney et al., 2019), tan solo en EEUU se este numero se ha incrementado hasta alcanzar casi 9000 casos en 2015 (Siegel et al., 2015).

Dentro de los patrones de afectación al diagnóstico de los tumores testiculares, menos del 2% son bilaterales y el 99% de los tumores son tumores de células germinales (TCG) (Smith et al., 2018).

La división histológica de los tumores testiculares son los tumores de células germinales derivados de neoplasia de células germinales in situ, los tumores de células germinales no relacionados con neoplasia de células germinales in situ, los tumores del estroma de los cordones sexuales de los testículos, y los tumores de anexos testiculares (Moch et al., 2022), y son motivo de esta revisión los dos primeros dentro de los cuales se incluyen los seminomas y los tumores germinales no seminomatosos.

Los principales factores de riesgo asociados con la aparición de cáncer testicular son el historial familiar con el cual se incrementa hasta en 10 veces el riesgo si se tiene un hermano afectado, y hasta en 6 veces si se tiene el antecedente de un padre con esta patología. (Hanna & Einhorn, 2014). De igual manera se considera factor de riesgo



enfermedades genéticas y cromosómicas que condicionan trastornos en la gonadogénesis como son el síndrome de Down y de Klinefelter (Motzer et al., 2015).

Con respecto a la criptorquidia que es el factor de riesgo más conocido y posiblemente el más común, se ha estimado que el riesgo de cáncer testicular en un caso de criptorquidia es de 2,75 a 8 mayor, sin embargo en los pacientes sometidos a orquidopexia. antes de los 12 años el riesgo disminuye hasta 2 y 3 veces con respecto al de la población general. Los pacientes que se someten a una orquidopexia después de los 12 años o que no la reciben tienen de 2 a 6 veces más probabilidades de tener cáncer testicular que aquellos que se someten a una orquidopexia prepuberal, el testículo contralateral normalmente descendido no conlleva un mayor riesgo cáncer. Los testículos con criptorquidia persistente (inguinal y abdominal) tienen un mayor riesgo de seminoma (74 %), mientras que los testículos con criptorquidia o escrotales corregidos que experimentan una transformación maligna tienen más probabilidades de volverse no tumores germinales no seminomatosos, esto puede ser atribuido a una disminución en el riesgo de seminoma (Bahrami et al., 2007).

Con respecto al diagnóstico, este debe de estar sustentado por un alto grado de sospecha, los síntomas iniciales más típicos son el dolor y aumento de volumen testicular, sin embargo hoy en día, la gran mayoría de los pacientes se presentan con aumentos de volumen indoloros. (Germà-Lluch et al., 2002).

Uno de los estudios de imagen iniciales más recomendados es el ultrasonido testicular de 10Hz, ya que este nos ayudará a confirmar la presencia de un tumor, sus dimensiones y su situación con respecto al testículo, de igual manera será capaz de realizar una revisión del testículo. contralateral (Hanna & Einhorn, 2014). Una indicación que siempre hay que tener en cuenta es que el ultrasonido testicular está indicado en pacientes con elevación de la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana, y en aquellos con tumores retroperitoneales en estudio (Laukhtina et al., 2020 (Laukhtina et al., 2020).

la tomografía computada de abdomen está indicada en todos los pacientes en el periodo perioperatorio, ya que es el estudio con mayor utilidad para el diagnóstico de la invasión a los ganglios retroperitoneales (Bernard & Sweeney, 2015), sin embargo es importante mencionar que este recuso es limitado en nuestro medio, ya que no se cuenta con esta en las instituciones de salud que atienden al grueso de la población, y en donde se cuenta con este se encuentra saturado (Alatraste, 2023). Con respecto a la imagen por tomografía del neuroeje esta se recomienda cuando el paciente se presenta con metástasis pulmonares Múltiple o grupo de riesgo IGCCCG de mal pronóstico (especialmente con valores de hCG > 5000 UI/L), o síntomas clínicos (Feldman et al (Feldman et al., 2016). Según los informes, la tomografía de abdomen y pelvis simple y contrastada detecta alrededor del 70-80% de los ganglios linfáticos retroperitoneales positivos, aunque este número puede fluctuar con diferentes tamaños de corte. (Leibovitch et al., 1995; National Cancer Institute, 2019; Richie et al., 1982)

Los marcadores tumorales séricos deben ser determinados de manera preoperatoria y postoperatoria y forman parte integral de para la evaluación de la masa testicular, estos incluyen a la alfa fetoproteína (AFP) la cual es producida exclusivamente por células no seminomatosas y puede estar presente en cualquier etapa. del cáncer; la gonadotropina coriónica humana beta (beta-hCG), y sus niveles elevados pueden estar presentes con cánceres de tipo seminoma (hasta en un 30%) y en no seminoma ya que hasta el 90% de los tumores germinales no seminomatosos tienen niveles elevados de AFP o  $\beta$ -hCG en el momento del diagnóstico y el 39 % tiene un nivel elevado de ambos. Finalmente la lactato deshidrogenasa (LDH) que históricamente se ha considerado el marcador menos específico para el cáncer testicular, sin embargo correlaciona de manera directa con la carga tumoral; de igual manera los marcadores tumorales de manera global son considerados como

poco sensibles ya que la ausencia de su elevación no descarta la presencia de una malignidad testicular (Dieckmann et al., 2019; Germà-Lluch et al., 2002).

En la actualidad se encuentra en investigación una nueva familia de marcadores tumorales, los micro ARNs los cuales cuentan con un mejor poder discriminatorio al compararse con los marcadores tumorales convencionales, (Belge (Belge et al., 2021). La principal limitante de este nuevo marcador es el costo y el uso fuera de centros de investigación ya que actualmente no existe un kit que se este comercializando.

La orquiectomía representa el estándar de atención en pacientes con CaT y esta incluye la división del cordón espermático en el anillo inguinal interno (Smith et al., 2018), con esto se obtiene como material de patología el testículo el cual será usado para la determinación. del estadio T (tumoral). Existen múltiples modificaciones técnicas como son la orquiectomía parcial y la biopsia contralateral que no son motivo de esta revisión, sin embargo es importante mencionar que la orquiectomía es el único método de diagnóstico y terapéutico que es capaz de detectar y asignar factores pronósticos bien determinados, como son en caso de los seminomas la invasión a *rete testis* , en los tumores germinales no seminomatosos la presencia o ausencia de invasión linfovascular y la presencia o ausencia de GCNIS en parénquima no tumoral. (Verrill et al., 2017)

Posterior a la orquiectomía la determinación de los marcadores tumorales es obligatoria ya que estos confieren un valor pronóstico, la normalización puede tardar varias semanas debido a las vidas medias de estos. Si estos permanecen elevados se debe de tener la sospecha de una enfermedad metastásica, sin embargo, su normalización no descarta la presencia de enfermedad metastásica (Barlow et al., 2010; Dieckmann et al., 2019; Germà-Lluch et al., 2002; Motzer et al., 2015).

Una vez que se han sumado todos los factores antes descritos se puede llevar a cabo una estadificación, la cual comprende como aspectos fundamentales el grado de

extensión tumoral en el testículo, la presencia o no de enfermedad a ganglios regionales (N) y la presencia de enfermedad metastásica (M) (Brierley J.D. et al., 2017).

Otro aspecto relevante con base en el pronóstico, clasificación y estadiaje de los tumores germinales testiculares es el estadio S, dado por la clasificación de la Colaboración Internacional de Cáncer de Células Germinales para los grupos de pronóstico riesgo del cáncer testicular metastásico, la cual subdivide con base en los niveles de marcadores tumorales y en la invasión a ganglios retroperitoneales en pronósticos favorables, intermedios y desfavorables, otorgando las siguientes sobrevidas libres de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) La SLP a 5 años fue en pacientes con buen pronóstico del 90 % (IC 95 %, 89 a 91), la SG a 5 años del 96 % (95 %-96 %). En pacientes con pronóstico intermedio, SLP del 78% (76%-80%) y SG del 89% (88%-91%). En pacientes con mal pronóstico, la SLP del 54 % (IC 95 %, 52 a 56) y la SG fue es 67 % (IC 95 %, 65 a 69).

Se considera un estadio avanzado a todo aquel paciente que se presenta con enfermedad extra testicular, ya que esto lo vuelve un candidato inmediato a terapia sistémica, ya que la terapia sistémica es la modalidad de tratamiento principal para la enfermedad en estadio II-III, incluido el tratamiento de las metástasis cerebrales. (Hamilton et al., 2022) el tratamiento sistémico de primera línea suele ser quimioterapia basada en cisplatino, y la intensidad depende de la clasificación del Grupo Internacional de Colaboración contra el Cáncer de Células Germinales (IGCCCG), para los pacientes con IGCCCG de buen pronósticos, las opciones incluyen bleomicina más etopósido y cisplatino (BEP) durante 3 ciclos o etopósido más cisplatino (EP) durante 4 ciclos, para pacientes con riesgo de toxicidad por bleomicina. Para los pacientes con pronóstico intermedio IGCCCG, las opciones típicas de régimen incluyen BEP para 4 ciclos o etopósido más ifosfamida más cisplatino (VIP) durante 4 ciclos para pacientes con riesgo de toxicidad por bleomicina. (Algaba F et al., 2022a)

En la actualidad el único marcador tumoral que ha podido asociarse de manera reciente a desenlaces más pobres es el lactato deshidrogenasa

### 3. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad se cuenta con pocos marcadores de actividad tumoral metastásica, siendo uno el índice de De Ritis (DRR), producto de la razón de aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT) (Algaba et al., 2020) . Aunque inicialmente fue descrito como marcador agudo de hepatitis viral, ambas enzimas producidas en las células hepáticas se encuentran relacionadas a la actividad y crecimiento tumoral y ha sido reportado como un biomarcador pronóstico significativo en algunas neoplasias urológicas como vejiga (Fukui-Kawaura et al. , 2021) , riñón (Laukhtina et al., 2020) y próstata (KASAP et al., 2022) . En diversos estudios se han descrito la utilidad del índice de Ritis y su relación con resultados oncológicos en pacientes con CaT (Olcucu et al., 2020) , sin embargo, el papel de DRR como predictor específico de metástasis o afectación ganglionar no ha sido reportado .

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existirá una asociación positiva y podrá considerarse un valor alto en el índice de De ¿Ritis como un factor de riesgo para enfermedad ganglionar retroperitoneal, enfermedad metastásica y mortalidad en pacientes con cáncer de testículo sometidos a orquiectomía radical?

## **5. HIPÓTESIS**

### **HIPÓTESIS NULA**

El índice de De Ritis no se asociará de manera positiva y no podrá ser considerado un factor de riesgo para enfermedad ganglionar retroperitoneal, enfermedad metastásica y mortalidad en pacientes con cáncer de testículo sometidos a orquiectomía radical.

### **HIPÓTESIS ALTERNATIVA**

El índice de De Ritis se asociará de manera positiva y podrá ser considerado un factor de riesgo para enfermedad ganglionar retroperitoneal, enfermedad metastásica y mortalidad en pacientes con cáncer de testículo sometidos a orquiectomía radical.



## 6. OBJETIVOS

### A) Objetivo General

- a. Evaluar el grado de asociación del Índice de De Ritis para enfermedad ganglionar retroperitoneal, enfermedad metastásica y mortalidad en pacientes con cáncer de testículo sometidos a orquiectomía radical.

### B) Objetivo Específico

- a. Determinar si el índice de De Ritis puede ser considerado como un marcador independiente para enfermedad ganglionar retroperitoneal, enfermedad metastásica y mortalidad en pacientes con cáncer de testículo sometidos a orquiectomía radical.

## **7. TIPO DE ESTUDIO**

Se trata de un estudio retrospectivo basado en la revisión de expedientes.

## 8. DISEÑO

### a) DEFINICION DEL UNIVERSO Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes mayores de 18 años derechohabientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” que hayan sido sometidos a orquiectomía radical por sospecha de cáncer de testículo en un período comprendido entre enero 2015 y enero 2023. Se incluyeron a los pacientes que contaran con marcadores tumorales previos y posteriores, así como pruebas de funcionamiento hepático a la orquiectomía radical, se inclusión a los pacientes con estudio tomográfico computado de abdomen y tórax.

### b) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Aquellos pacientes sin cáncer de testículo en la patología final, aquellos pacientes con antecedentes de hepatopatías crónicas o agudas.

### c) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Se eliminaron del análisis a aquellos pacientes con información clínica, bioquímica, imagenológica y patológica incompleta.

### d) DEFINICIÓN DE VARIABLES

#### i) variables independientes

##### o Variables demográficas

##### i. Edad

##### ii. Patológicas: componente histológico principal, componente histológico secundario, estadio T, factores de mal pronóstico, invasión a la red testicular , invasión linfovascular , tamaño tumoral mayor o igual a 4cm.

- iii. Bioquímicas: índice de De Retis , Lactato Deshidrogenasa prequirúrgica y postquirúrgica, Alfa feto proteína prequirúrgica y postquirúrgica, Fracción beta de la gonadotropina coriónica humana prequirúrgica y postquirúrgica.
- Variables de seguimiento: tiempo de supervivencia, mortalidad.
- Variables radiológicas:
  - i. Estadio N (invasión ganglionar),
  - ii. Estadio M (enfermedad metastásica)

e) variables dependientes

- i) Estadio clínico mayor o igual a IIA
  - a. Definido como la presencia de enfermedad ganglionar de cualquier grado, los estadios posteriores están definidos por la presencia de enfermedad metastásica.
- ii) Supervivencia global
  - a. Definida como el tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte del paciente si es que llega a suceder, si no es así será hasta el último seguimiento.

## 9. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión extensa del expediente y electrónico de una base retrospectiva de todos los pacientes sometidos de todos los pacientes que se sometieron a una orquiectomía radical en un centro de referencia en la Ciudad de México entre enero del 2015 y enero del 2023.

El diagnóstico de cáncer de testículo se realizó mediante examen histopatológico de las piezas producto de orquiectomía, como parte del abordaje diagnóstico se obtienen marcadores tumorales prequirúrgicos (Lactato Deshidrogenasa, Alfa feto proteína, Fracción  $\beta$  de la gonadotropina coriónica humana), pruebas de funcionamiento hepático y se realizó estadiaje N y M con tomografía axial computada de abdomen y tórax, las cuales fueron realizadas e interpretadas por equipo de radiología del centro hospitalarios.

En caso de comprobarse la etiología de cáncer de testículo se solicitan marcadores tumorales postquirúrgicos conforme a las pautas internaciones (Algaba F et al., 2022b) . El seguimiento se da con base en las pautas establecidas por la guía europea de cáncer de testículo. Para la clasificación de los criterios clínicos se utilizó la versión del 2015 del TNM para cáncer testicular (Algaba F et al., 2022b; Motzer et al., 2015)

Los datos obtenidos de la revisión de expedientes de estos pacientes fueron vaciados en una base de datos en Microsoft® Excel® para Microsoft 365.

Posteriormente estos datos fueron trasladados a una hoja de datos del programa IBM SPSS Statistics v23.

Se excluye a los pacientes con registros o expedientes incompletos, aquellos pacientes con pruebas de funcionamiento hepático previas alteradas, hepatopatías crónicas y agudas. Se recolectaron variables demográficas, clínicas, histopatológicas y quirúrgicas.

## 10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics v23. (SPSS, Chicago IL, EE.UU.).

Se utilizó estadística descriptiva para la presentación de los datos, usando medidas de tendencia central y frecuencias conforme corresponden con base en el tipo de variable de presentación.

Para el análisis inferencial de las variables continuas se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución de los datos. Para variables con distribución normal se realizó un análisis inferencial de comparación de medios utilizando la prueba T de Student . Y para las variables con distribución no paramétrica, se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney. Para el análisis inferencial de las variables nominales y ordinales se utilizó la prueba de X<sup>2</sup> de Pearson se realizó un análisis de proporciones; para los casos en los que se encontraron valores esperados por casilla <5 observaciones se utilizó la prueba exacta de Fisher, para todas las pruebas se demostró una p menor a 0.05 para considerarla como significativa.

Posteriormente se realizó análisis univariado y multivariado mediante regresión logística binomial para determinar los efectos de los diferentes marcadores tumorales sobre la probabilidad de que los participantes presenten enfermedad ECIIa , evaluando la linealidad de las variables continuas con respecto al logaritmo de la variable mediante el procedimiento de Box. - Tidwell y se aplicó una corrección de Bonferroni. (Hosmer et al., 2013)

Posteriormente se realizó un análisis de área bajo la curva operador receptor (COR) con el fin de encontrar el mejor punto de corte para el IDR. (Hosmer et al., 2013) .

Posteriormente se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier (Kaplan y Meier, 1958) para comparar el efecto del índice de De Ritis en la supervivencia global usando una prueba de rango logarítmico para determinar si había diferencias en las distribuciones de supervivencia los diferentes puntos de corte del IDR.

Finalmente se realizó una estimación del riesgo de mortalidad para el IDR (HR) mediante la prueba de prueba de Mantel-Cox. (Bland y Altman, 2004)

## **11. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE PATROCINIO**

Este protocolo fue aprobado por el comité de bioética institucional registrado con el número URO-4018-21-22-1. No se requirió de ningún tipo de patrocinio económico durante el desarrollo del estudio.



## 12. RESULTADOS

Se encontró en el período comprendido entre enero de 2015 y enero de 2023 a 79 pacientes sometidos a orquiectomía radical por cáncer de testículo que cumplían los criterios de inclusión de nuestro estudio.

La edad media fue  $28,48 \pm 6,49$  años y el tiempo medio de seguimiento fue de 1089,36 días  $\pm 746$ . El patrón histológico más común fue seminoma clásico en 30 (45,6%) pacientes, tumores mixtos no seminomatosos en 49 (54,4%) pacientes, encontrando componentes de carcinoma embrionario en 13 (16,5) pacientes, saco vitelino en 6 (7) ,6) pacientes, y teratoma en 24 (30,4) pacientes.

Con respecto a las variables de estadificación se encontraron 45 pacientes (57%) con tumores T1, T2 a 22(27,5%), con T3 8(10,1%) pacientes y con tumores T4 2(2,25%) se encontró con factores de mal pronóstico a 57 (72,2%) pacientes, con invasión a la *rete testis* a 33 (41,8%) pacientes, con invasión linfovascular a 28 (35,4%) pacientes y con tamaño tumoral mayor a 4cm a 39 (49,4%) pacientes. En la revisión de los estudios tomográficos de estadificación se encontró con enfermedad N0 42(53,2%) pacientes, N1 a 3 (3,8%) de los pacientes, N2 a 12 (15,2%) pacientes y N3 a 22 (27,8%) pacientes. Se encontró enfermedad metastásica en 24 (30,4%) pacientes. Se encontró con enfermedad avanzada o Estadio clínico  $\geq$  IIA a 38 (48,1%).

Con respecto a los marcadores tumorales preoperatorios se encontraron las siguientes medias, una media de Índice de De Ritis de 1,018 ( $\pm 0,535$ ), una media de Alfa Feto proteína de 733,4 ng/ml (0,28 - 18616), una media de Fracción Beta de Gonadotropina Coriónica Humana de 7395,7 (0,1-271800 ) mU /ml, y una media de Lactato deshidrogenasa de 519,9 (124 - 2620) U/L. Con respecto a los marcadores tumorales postoperatorios se

encontraron las siguientes medias, una media de Alfa Feto proteína de 38,71 (0,99 0 – 1017,49) ng/dl, una media de Fracción Beta de Gonadotropina Coriónica Humana de 686,6 (0,0 - 28178) mU /ml, y una media de Lactato deshidrogenasa de 231 ( $\pm$  126,5) U/L. Las características de los pacientes y las variables perioperatorias se describen en la Tabla 1.

Posteriormente se dividió a la cohorte en dos grupos aquellos con enfermedad temprana EC I (N=41; 51.9) y EC >II (N=38; 48,1), en un primer paso se realizó una comparativa entre las medias de los marcadores tumorales preoperatorios y postoperatorios, realizando un análisis de normalidad mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov encontrando que ninguno de los marcadores cumplía con la suposición de normalidad, por lo que uso la prueba de U de Mann Whitney para comparar las medias de tendencia central encontrando diferencias significativas en el Índice de De Ritis encontrando una media de 0,8 (+0,29) para EC I y de EC > IIa 1,24(+0,63) (diferencia de medias de 0.44 ,  $p < 0,001$ ) (Figura 1); en la media de Lactato Deshidrogenasa Láctica preoperatoria encontrando en EC I una media de 187,17( $\pm$ 58,22) U/L, y para EC $\geq$ IIa de 899,59 ( $\pm$ 752,7) (diferencia de medias de 712, 42, $p < 0,001$ ); en la media de Alfa Feto Proteína preoperatoria encontrando en EC I una media de 37,08 (6,27-67,8) ng/dl, y para EC  $\geq$  IIa de 1484,77 (211,9-2757,6) ng /dl (diferencia de medias de 1447.69 ,  $p < 0,027$ ); en la media de Lactato Deshidrogenasa Láctica postoperatoria encontrando en EC I una media de 156,9 ( $\pm$ 18,7) U/L, y para EC $\geq$ IIa de 300,8 ( $\pm$ 149,2) (diferencia de medias de 143.9 ,  $p < 0,001$ ); en la media de Alfa Feto Proteína postoperatoria encontrando en EC I una media de 3,43 (0,99-18,15) ng/dl, y para EC  $\geq$  IIa de 91,5 (1,71-1017,5) ng /dl (diferencia de medias de 88.1 ,  $p < 0,027$ ); y para la media de Fracción Beta de Gonadotropina Coriónica Humana postoperatoria encontrando en EC I una media de 4,9 (0,08-81,55) mU /ml, y para EC  $\geq$  IIa de 809,1 (0,99-22921 ) mU /ml (diferencia de medias de 804.2 ,  $p < 0,003$ ). Posteriormente se comparó la diferencia en de las frecuencias para factores de

mal pronóstico, presencia de componente de carcinoma embrionario y de componente seminomatoso sin encontrar diferencias en las frecuencias, (Tabla 2)

Posteriormente se realizó análisis univariado mediante una regresión logística binomial para determinar los efectos de los marcadores tumorales en los que se había encontrado diferencias significativas entre grupos (IDR, LDH pre y postoperatoria, AFP pre y postoperatoria, y FBGCH postoperatoria) sobre la probabilidad de que los sujetos se presenten con enfermedad avanzada ( $EC \geq IIA$ ). De los marcadores tumorales, sólo cuatro fueron estadísticamente significativos: Índice de De Ritis , DHL Preoperatoria, DHL Posoperatoria y AFP Preoperatoria (Tabla 3), como hallazgo principal se encontró que por cada incremento de 1 en el IDR el riesgo de a ECII o mayor en cáncer de testículo se incrementaba en 7.2 veces (OR 7,2 ; 2,19 – 23,71; VPP 70% VPN 65,3%,  $p=0,001$ )

Posteriormente con el fin de encontrar un punto de corte en el IDR que nos permite determinar  $EC \geq IIA$ , se realizó un análisis de área bajo la curva COR (Característica Operativa del Receptor) en la que se encontró que el IDR presentaba un área bajo la curva de 0.721 (IC95% 0,607 – 0,839, valor  $p$  0,001), se escogió el punto de corte de 1.1 ya que este contaba con una sensibilidad del 60% y una especificidad del 80.5% (Tabla 5) (Figura 2), subsecuentemente se Realizó análisis univariado mediante una regresión logística binomial para determinar el efecto del IDR sobre la probabilidad de que los sujetos se presenten con enfermedad avanzada ( $EC \geq IIA$ ), encontrando que este confería un OR de 3.95 (IC95 % 1.48 – 10.48; VPP del 68.96). %; VPN del 64%;  $p$  0.006) (Tabla 5) (Figura 3).

Como parte de nuestro estudio se realizó análisis multivariado mediante una regresión logística binomial para determinar los efectos del IDR y de la DHL postoperatoria sobre la probabilidad de que los sujetos se presenten con enfermedad avanzada ( $EC \geq IIA$ ). Se decidió incluir estos dos marcadores únicamente ya que son los que pueden estar elevados

en todos los subtipos histológicos de cáncer de testículo. Se encontró que el modelo era significativo obteniendo un OR global de 1766,78 ( $p= 0.001$ ) con un VPP de 90.2 y con un VPN de 80.85.(Figura 4) Ambas variables fueron estadísticamente significativas, encontradas un OR de IDR por cada incremento de 1 para el riesgo de enfermedad avanzada ( $EC \geq IIA$ ) en 12.7 (IC95% 2,42 – 66,7,  $p = 0.03$ ) y para DHL un OR de 1.025 (IC95% 1,011 – 1,0381,  $p=0.001$ ) por cada incremento de una unidad. (Tabla 6) (Figura 4). Posteriormente se utiliza una curva COR para determinar el área bajo la curva modelo de obteniendo un área 0.879 (IC95% 0,795 - 0,963,  $p=0.001$ ) (Tabla 7) (Figura 5).

Finalmente se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan Meier, se dividió a la cohorte en dos grupos aquellos con  $IDR < 1.1$  ( $n=50$ ) y aquellos con un  $IDR \geq 1.1$  ( $n = 29$ ). Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, para comparar la eficacia de las tres intervenciones diferentes para prevenir la reanudación del tabaquismo. Un porcentaje similar de casos censurados estuvo presente en el grupo de  $IDR < 1.1$  (89.3%) y de un  $IDR \geq 1.1$  (97.9%) con patrones similares de censura. Los pacientes  $IDR < 1.1$  tuvieron una mediana de supervivencia de 2646.9 días (IC95% 2528.8 – 2765.1) sin diferencia al compararse con los pacientes  $IDR \geq 1.1$  de 2575.1 días (IC95% 2232.2 – 2918.1). Se realizó una prueba de rango logarítmico para determinar si había diferencias en la distribución de supervivencia para los diferentes tipos de intervención. Las distribuciones de supervivencia no fueron estadísticamente significativas,  $p < 0,126$ . (Tabla 8) (Figura 6)

Posteriormente se realizó un análisis comparativo de la supervivencia mediante Mantel y Cox, para determinar el efecto en la mortalidad del IDR, encontrado una función de riesgo (HR) de 4,65 (1,251 – 17,36,  $p=0.03$ ) en el tiempo de seguimiento (Tabla 9) (Figura 7).

### 13. DISCUSIÓN

En el presente estudio se investigó la relación existente entre el Índice de De Ritis y la enfermedad avanzada (estadio clínico mayor o igual a IIA) en pacientes con cáncer de testículo. En nuestro estudio esta población fue de 38 (48.1%) pacientes. Con base en los hallazgos de esta población se definió un punto de corte del IDR en 1.1, por lo tanto nuestro estudio sugiere que por encima de este punto de corte existe un riesgo de presentar enfermedad metastásica o ganglionar retroperitoneal. (Algaba F et al., 2022a)

El estadiaje del cáncer de testículo es dependiente de los hallazgo imagenológicos, clínicos, bioquímicos y patológicos, sin embargo, a la fecha no existe un marcador certero, en todas las variables histológicas, capaz de predecir la enfermedad avanzada (Secil et al., 2016).Típicamente si no existe evidencia visible en los estudios de imagen de afectación retroperitoneal o metastásica, se considera a los marcadores tumorales como poco específicos, en nuestro estudio se muestra que el IDR y el IDR por encima de 1.1 se correlaciona con este hallazgo de manera independiente y podría proporcionar a los médicos tratantes evidencia para que el paciente fuese candidato a terapia sistémica de manera temprana (Lane et al., 2020).

Una de las principales desventajas de los marcadores tumorales, es que se debe de esperar hasta 5 vidas medias posterior a la orquitectomía para obtener una nueva medición, y con base en esto determinar o no la negativización, y deducir si existe un riesgo de enfermedad extendida, sin embargo con el IDR este riesgo puede ser determinado previo a la orquitectomía dado una ventaja de tiempo considerable, más aún, tomando en cuenta que en México un porcentaje no despreciable de pacientes pierde seguimiento posterior a la cirugía y su referencia a un centro donde pudiese recibir tratamiento sistémico pudiese verse complicada (Beyer et al., 2021).

La AST se produce en diferentes tejidos, mientras que la ALT se considera específica del hígado (Weinhouse et al., 1956). Además, algunas afecciones, como enfermedades patológicas con altas propiedades proliferativas, daño orgánico y tumores con alto recambio celular, pueden elevar la AST en lugar de la ALT (Weinhouse et al., 1956). Todas estas variaciones en los niveles de ALT y AST hacen que la RRD sea un candidato como posible biomarcador.

El uso de IDR como biomarcador se ha informado previamente en la literatura publicada. (Gorgel et al., 2019), En otras publicaciones se ha descrito que un DRR superior a 2,0 podría ser un biomarcador útil para determinar la supervivencia en el colangiocarcinoma distal (Tan et al., n.d.). El rápido crecimiento tumoral está relacionado con una mayor producción de ATP, y esto se utiliza para determinar los mecanismos en las imágenes específicas del tumor (Bezan et al., n.d.). Debido a que las células tumorales producen ATP más rápido, prefieren la glucólisis anaeróbica a la fosforilación oxidativa (Wang et al., 2017). En vista de estos datos, una DRR elevada puede utilizarse como indicador de la actividad tumoral.

En la literatura, sólo unos pocos estudios han demostrado una conexión entre la IDR y los cánceres urológicos (Gorgel et al., 2019; Wang et al., 2017). En estos estudios, el aumento de la RRD se asoció con un mal pronóstico. En el presente artículo, demostramos que un IDR elevada puede predecir posibles metástasis (como afectación de los ganglios linfáticos y metástasis) de TCa. O nuestros resultados son paralelos a los de la literatura o este es el primer estudio que proporciona pruebas elegibles de metástasis en pacientes con ATC con RRD elevada. Además, esto se relaciona con factores de mal pronóstico.

De igual manera nuestro estudio muestra que un punto de corte de 1.1 condiciona hasta un 365% mayor riesgo de enfermedad avanzada que los pacientes que no tienen esta característica.

Con respecto a los análisis de sobrevida, a la fecha existen dos protocolos en los cuales se han descrito desenlaces semejantes (Gorgel et al., 2019; Guner et al., 2020), sin embargo ninguno de ambos protocolos ha analizado el cociente de riesgo para mortalidad (HR), en nuestro trabajo se encontró que por cada incremento de una unidad del IDR el riesgo de mortalidad se incrementa en 4,65 veces. Posteriormente se analizó si existían diferencia en la sobrevida entre pacientes con un  $IDR \geq 1.1$  o aquellos que no, sin que este análisis arrojara resultados estadísticamente significativos, sin embargo esto puede ser explicado por el bajo número de fallecimientos 4 (5%) y la larga sobrevida en ambos grupos de pacientes.

## 14. CONCLUSIONES

Un IDR elevado está asociado y puede ser un factor de riesgo independiente de afectación de los ganglios linfáticos retroperitoneales o metástasis (enfermedad avanzada o  $EC \geq IIA$ ) en pacientes previo al diagnóstico, antes de la orquiectomía. Si la DRR es superior a 1,10, se debe de sospechar fuertemente de afectación a los ganglios linfáticos retroperitoneales y metástasis en el paciente con diagnóstico de cáncer de testículo al momento de la orquiectomía, lo cual podría motivar su envío temprano a un centro donde pueda recibir tratamiento sistémico. De igual manera se debe de informar a los pacientes y se debe de considerar que un mayor IDR confiere un mayor riesgo de mortalidad

El incremento conjunto de LDH preoperatoria e IDR es capaz de detectar mas del 85% de los casos con afectación retroperitoneal y enfermedad metastásica, y parece ser el mejor modelo bioquímico para la detección de enfermedad avanzada ya que cuenta con un valor predictivo del 90,62%

Nuestros resultados deben confirmarse con estudios prospectivos que incluyan tamaños de muestra más grandes, incluidos estudios moleculares.



## 15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Algaba, F., Bokemeyer, C., Boormans, J., Fischer, S., Fizazi, K., Gremmels, H., Leão, R., Nicol, D., Nicolai, N., Oldenburg, J., & Tandstad, T. (2020). *Testicular Cancer EAU Guidelines on*. 74–1762. <https://uroweb.org/guidelines/testicular-cancer>
- Algaba F, Bokemeyer C, Boormans J, Fischer S, Fizazi K, Gremmels H, & et al. (2022a). *Testicular Cancer EAU Guidelines*. 74–1762. <https://uroweb.org/guidelines/testicular-cancer>
- Algaba F, Bokemeyer C, Boormans J, Fischer S, Fizazi K, Gremmels H, & et al. (2022b). *Testicular Cancer EAU Guidelines*. <https://uroweb.org/guidelines/testicular-cancer>
- Bahrami, A., Ro, J. Y., & Ayala, A. G. (2007). An overview of testicular germ cell tumors. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 131(8), 1267–1280. <https://doi.org/10.5858/2007-131-1267-AOOTGC>
- Barlow, L. M. J., Badalato, G. M., & McKiernan, J. M. (2010). Serum tumor markers in the evaluation of male germ cell tumors. *Nature Reviews. Urology*, 7(11), 610–617. <https://doi.org/10.1038/NRUROL.2010.166>
- Belge, G., Grobelny, F., Radtke, A., Bodes, J., Matthies, C., Wülfing, C., & Dieckmann, K. P. (2021). Serum levels of microRNA-371a-3p are not elevated in testicular tumours of non-germ cell origin. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 147(2), 435–443. <https://doi.org/10.1007/S00432-020-03429-X>
- Bernard, B., & Sweeney, C. J. (2015). Diagnosis and Treatment of Testicular Cancer: A Clinician's Perspective. *Surgical Pathology Clinics*, 8(4), 717–723. <https://doi.org/10.1016/j.path.2015.07.006>
- Beyer, J., Collette, L., Sauvé, N., Daugaard, G., Feldman, D. R., Tandstad, T., Tryakin, A., Stahl, O., Gonzalez-Billalabeitia, E., de Giorgi, U., Culine, S., de Wit, R., Hansen, A. R., Bebek, M., Terbuch, A., Albany, C., Hentrich, M., Gietema, J. A., Negaard, H., ... Gillissen, S. (2021). Survival and New Prognosticators in Metastatic Seminoma: Results From the IGCCCG-Update Consortium. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(14), 1553–1562. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03292>
- Bezan, A., Mrcic, E., Krieger, D., ... T. S.-T. J. of, & 2015, undefined. (n.d.). The preoperative AST/ALT (De Ritis) ratio represents a poor prognostic factor in a cohort of patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *Elsevier*. Retrieved September 6, 2023, from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534715001731>
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (2004). Statistics Notes: The logrank test. *BMJ: British Medical Journal*, 328(7447), 1073. <https://doi.org/10.1136/BMJ.328.7447.1073>
- Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., & Wittekind C. (2017). TNM Classification of Malignant Tumours, 8 th edition due December 2016. *Union for International Cancer Control*, 1–272. <https://www.wiley.com/en-gb/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263579>
- Dieckmann, K. P., Simonsen-Richter, H., Kulejewski, M., Anheuser, P., Zecha, H., Isbarn, H., & Pichlmeier, U. (2019). Serum Tumour Markers in Testicular Germ Cell Tumours:

Frequencies of Elevated Levels and Extents of Marker Elevation Are Significantly Associated with Clinical Parameters and with Response to Treatment. *BioMed Research International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/5030349>

- Feldman, D. R., Lorch, A., Kramar, A., Albany, C., Einhorn, L. H., Giannatempo, P., Necchi, A., Flechon, A., Boyle, H., Chung, P., Huddart, R. A., Bokemeyer, C., Tryakin, A., Sava, T., Winquist, E. W., De Giorgi, U., Aparicio, J., Sweeney, C. J., Cedermark, G. C., ... Powles, T. (2016). Brain Metastases in Patients With Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Treatment Options--An Analysis From the Global Germ Cell Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(4), 345–351. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.7000>
- Fukui-Kawaura, S., Kawahara, T., Araki, Y., Nishimura, R., Uemura, K., Namura, K., Mizuno, N., Yao, M., Uemura, H., & Ikeda, I. (2021). A higher De Ritis ratio (AST/ALT) is a risk factor for progression in high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Oncotarget*, 12(9), 917–922. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27944>
- Germà-Lluch, J. R., Garcia del Muro, X., Maroto, P., Paz-Ares, L., Arranz, J. A., Gumà, J., Alba, E., Sastre, J., Aparicio, J., Fernández, A., Barnadas, A., Terrassa, J., Sáenz, A., Almenar, D., López-Brea, M., Climent, M. A., Sánchez, M. A., Lasso de la Vega, R., Berenguer, G., ... Albers, P. (2002). Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: The experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *European Urology*, 42(6), 553–563. [https://doi.org/10.1016/S0302-2838\(02\)00439-6](https://doi.org/10.1016/S0302-2838(02)00439-6)
- Gorgel, S. N., Akin, Y., Koc, E. M., Kose, O., Ozcan, S., & Yilmaz, Y. (2019). Impact of increased aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase (De Ritis) ratio in prognosis of testicular cancer. *Investigative and Clinical Urology*, 60(3), 169. <https://doi.org/10.4111/ICU.2019.60.3.169>
- Guner, E., Seker, K. G., Arikan, Y., Huseynov, C., Sam, E., & Ozdal, O. L. (2020). The utility of De Ritis Ratio in predicting prognosis in testicular cancer. *Aktuelle Urologie*, 51(3), 285–289. <https://doi.org/10.1055/A-1117-2776>
- Gurney, J. K., Florio, A. A., Znaor, A., Ferlay, J., Laversanne, M., Sarfati, D., Bray, F., & McGlynn, K. A. (2019). International Trends in the Incidence of Testicular Cancer: Lessons from 35 Years and 41 Countries. *European Urology*, 76(5), 615–623. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.07.002>
- Hanna, N. H., & Einhorn, L. H. (2014). Testicular cancer--discoveries and updates. *The New England Journal of Medicine*, 371(21), 2005–2016. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA1407550>
- Hosmer, D. W., Lemeshow, S., & Sturdivant, R. X. (2013). Applied Logistic Regression: Third Edition. *Applied Logistic Regression: Third Edition*, 1–510. <https://doi.org/10.1002/9781118548387>
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., & Thun, M. J. (2009). Cancer Statistics , 2009 BOTH SEXES FEMALE BOTH SEXES ESTIMATED DEATHS. *CA Cancer J Clin*, 59(4), 1–25. <https://doi.org/10.1002/caac.20073>. Available
- KASAP, Y., ŞENEL, S., TAŞTEMUR, S., & ODABAŞ, Ö. (2022). Effectiveness of De Ritis (AST/ALT) Ratio in Predicting Biochemical Recurrence in Patients Underwent Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer. *European Journal of Therapeutics*, 28(1),

8–13. <https://doi.org/10.54614/EURJTHER.2022.0038>

- Laukhtina, E., Pradere, B., D'Andrea, D., Rosiello, G., Luzzago, S., Pecoraro, A., Palumbo, C., Knipper, S., Karakiewicz, P. I., Margulis, V., Quhal, F., Sari Motlagh, R., Mostafaei, H., Mori, K., Kimura, S., Enikeev, D., & Shariat, S. F. (2020). Association of preoperative serum De Ritis ratio with oncological outcomes in patients treated with cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 38(12), 936.e7-936.e14. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.08.013>
- Leibovitch, I., Foster, R. S., Kopecky, K. K., & Donohue, J. P. (1995). Improved Accuracy of Computerized Tomography Based Clinical Staging in Low Stage Nonseminomatous Germ Cell Cancer Using Size Criteria of Retroperitoneal Lymph Nodes. *The Journal of Urology*, 154(5), 1759–1763. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)66778-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)66778-8)
- Motzer, R. J., Jonasch, E., Agarwal, N., Beard, C., Bhayani, S., Bolger, G. B., Chang, S. S., Choueiri, T. K., Costello, B. A., Derweesh, I. H., Gupta, S., Hancock, S. L., Kim, J. J., Kuzel, T. M., Lam, E. T., Lau, C., Levine, E. G., Lin, D. W., Michaelson, M. D., ... Kumar, R. (2015). Testicular Cancer, Version 2.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 13(6), 772–799. <https://doi.org/10.6004/JNCCN.2015.0092>
- National Cancer Institute. (2019). *Cancer Stat Facts*. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html><https://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html><https://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html><https://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html><https://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html>
- Nigam, M., Aschebrook-Kilfoy, B., Shikanov, S., & Eggener, S. (2015). Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. *World Journal of Urology*, 33(5), 623–631. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1361-y>
- Olcucu, M. T., Karamik, K., Yilmaz, K., Okuducu, Y., Cakir, S., & Ates, M. (2020). Preoperative Inflammation Markers and De Ritis Ratio in Predicting Clinical Presentation and Prognosis of Patients with Testicular Germ Cell Tumors. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*, 30(10), 1041–1046. <https://doi.org/10.29271/JCPSP.2020.10.1041>
- Park, J. S., Kim, J., Elghiaty, A., & Ham, W. S. (2018). Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine (United States)*, 97(37). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000012390>
- Richie, J. P., Garnick, M. B., & Finberg, H. (1982). Computerized tomography: How accurate for abdominal staging of testis tumors? *Journal of Urology*, 127(4), 715–717. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)54013-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)54013-6)
- Secil, M., Altay, C., & Basara, I. (2016). State of the art in germ cell tumor imaging. *Urologic Oncology*, 34(3), 156–164. <https://doi.org/10.1016/J.UROLONC.2015.06.017>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2015). Cancer statistics, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65(1), 5–29. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21254>
- Smith, Z. L., Werntz, R. P., & Eggener, S. E. (2018). Testicular Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Medical Clinics of North America*, 102(2), 251–264. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.10.003>

- Tan, X., Xiao, K., Liu, W., Chang, S., ... T. Z.-H., & 2013, undefined. (n.d.). Prognostic factors of distal cholangiocarcinoma after curative surgery: a series of 84 cases. *Europepmc.OrgX Tan, K Xiao, W Liu, S Chang, T Zhang, H TangHepato-Gastroenterology, 2013•europepmc.Org*. Retrieved September 6, 2023, from <https://europepmc.org/article/med/24719923>
- Verrill, C., Yilmaz, A., Srigley, J. R., Amin, M. B., Comp erat, E., Egevad, L., Ulbright, T. M., Tickoo, S. K., Berney, D. M., Epstein, J. I., Delahunt, B., Magi-Galluzzi, C., Algaba, F., Oliva, E., Montironi, R., Young, R. H., Idrees, M. T., Williamson, S. R., Zhou, M., ... Perry-Keene, J. (2017). Reporting and Staging of Testicular Germ Cell Tumors: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Testicular Cancer Consultation Conference Recommendations. *The American Journal of Surgical Pathology, 41*(6), e22–e32. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000844>
- Wang, H., Fang, K., Zhang, J., Jiang, Y., Wang, G., Zhang, H., Chen, T., Shi, X., Li, Y., Duan, F., & Liu, J. (2017). The significance of De Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio in predicting pathological outcomes and prognosis in localized prostate cancer patients. *International Urology and Nephrology, 49*(8), 1391–1398. <https://doi.org/10.1007/S11255-017-1618-7>
- Weinhouse, S., Warburg, O., Burk, D., & Schade, A. L. (1956). On respiratory impairment in cancer cells. *Science, 124*(3215), 267–272. <https://doi.org/10.1126/science.124.3215.267>

## 16. ANEXOS

Tabla 1 características poblacionales N= 79	
Variable	Valor (Rango o DE)
Edad (a)	28,48 (6,49)
Componente histológico principal (N, %)	
componente seminomatoso	43 (54,4)
Sin seminoma	36 (45,6)
Estadio patológico T ( N, %)	
esto	2 (2,5)
T1	45 (57)
T2	22 (27,5)
T3	8 (10,1)
T4	2 (2,5)
Factores de mal pronóstico (N, %)	
Invasión a la red testicular	33 (41,8)
invasión linfovascular	28 (35,4)
Tamaño tumoral mayor a 4cm	39 (49,4)
Enfermedad ganglionar (N, %)	
N0	42 (53,2)
N1	3 (3,8)
N2	12 (15,2)
N3	22 (27,8)
Enfermedad metastásica (N, %)	
M1a	12 (15,2)
M1b	12 (15,2)
Estadio clínico $\geq$ IIA	38 (48,1)
Marcadores tumorales Preoperatorios Valor (Rango o DE)	
IDR	1.018 ( $\pm$ 0.535)
AFP (ng/ml)	733,4 (0,28 - 18616)
GCh ( mU /ml)	7395,7 (0,1 - 271800)
DHL (U/L)	519,9 (124 - 2620)
Marcadores tumorales Postoperatorios Valor (Rango o DE)	
AFP (ng/ml)	38,71 (0,99 0 – 1017,49)
GCh ( mU /ml)	686,6 (0,0 - 28178)

DHL (U/L)	231 ( $\pm$ 126,5)
Variables de seguimiento clínico	
Medios de seguimiento / Sobrevida Global	1089,36 (746)
mortalidad	4 (5,1)
<i>Los valores se presentan como media <math>\pm</math> DE (min- max ), o número (%)</i>	

Tabla 2, Diferencias entre pacientes con EC I contra EC $\geq$ II			
	<b>CE IN=41 (51,9)</b>	<b>CE <math>\geq</math> II N=38 (48,1)</b>	<b>pag</b>
<b>Marcadores tumorales</b>	<b>Valor (DE/Intervalo)</b>	<b>Valor (DE/Intervalo)</b>	
IDR	0,8 ( <u>+0,29</u> )	1,24 ( <u>+0,63</u> )	<0,001
DHL preoperatoria (U/L)	187,17 ( $\pm$ 58,22)	899,59 ( $\pm$ 752,7)	<0,001
AFP preoperatoria (ng/ml)	37,08 (6,27-67,8)	1484,77 (211,9-2757,6)	0,027
GCh preoperatoria ( mU /ml)	176,6 (0,1-5660)	15184 (0,1-271000,8)	0,06
DHL Postoperatoria (U/L)	156,9 ( $\pm$ 18,7)	300,8 ( $\pm$ 149,2)	<0,001
AFP Postoperatoria (ng/ml)	3,43 (0,99-18,15)	91,5 (1,71-1017,5)	0,036
GCh Postoperatoria ( mU /ml)	4,9 (0,08-81,55)	809,1 (0,99-22921)	0,003
<b>factores histológicos</b>	<b>norte (%)</b>	<b>norte (%)</b>	
componente seminomatoso	3 (16,7)	11 (34,4)	0,181
Componente de Carcinoma Embrionario	11 (61,1)	16 (50)	0,559
Cualquier factor de mal pronóstico presente	10 (62,5)	23 (74,2)	0,406

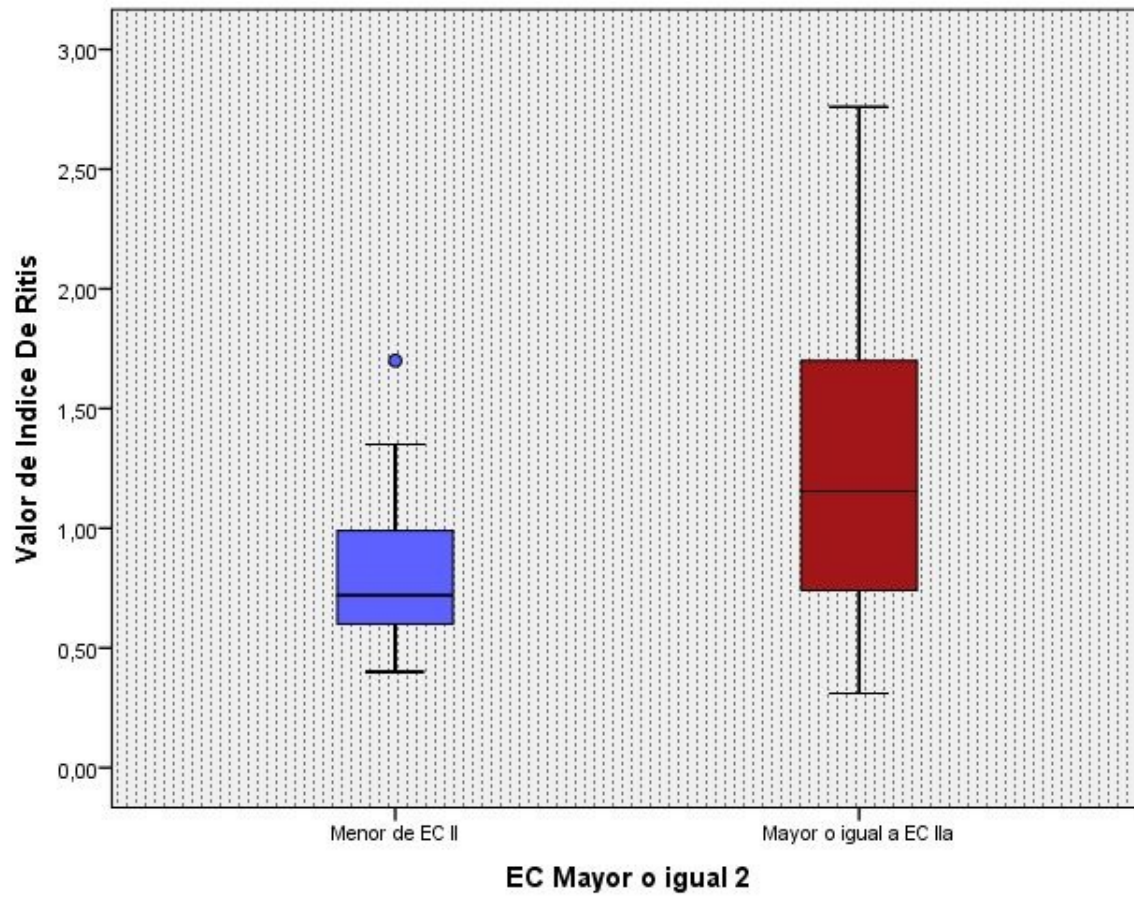


Figura 1



Tabla 3 Análisis univariado para factores de riesgo asociados a ECII o mayor en cáncer de testículo				
Factor	O (CI 95%)	VPP (%)	VPN (%)	valor p
Índice de De rita	7,2 (2,19 – 23,71)	70,0	65,3	0,001
DHL Preoperatoria	1.025 ( 1.009 – 1.041)	90,3	78,9	0,002
Preoperatorio AFP	1.004 (1.001 – 1,08)	83,3	62,3	0,038
DHL Posoperatoria	1.039 (1.012-1.067)	90,3	78,9	0,004
AFP Posoperatoria	1.256 (0.980 – 1.610)	89,6	71,4	0,075
BHCG Posoperatoria	1.022 (0.980-1.062)	64	0	0,270

Tabla 4 Análisis del área bajo la curva COR del Índice de De Ritis para $EC \geq IIA$		
Área bajo la curva	(CI 95%)	valor p
0,721	0,607 – 0,839	0,001

## Análisis de Área Bajo la Curva COR del Índice de Ritis para EC mayor o igual IIA

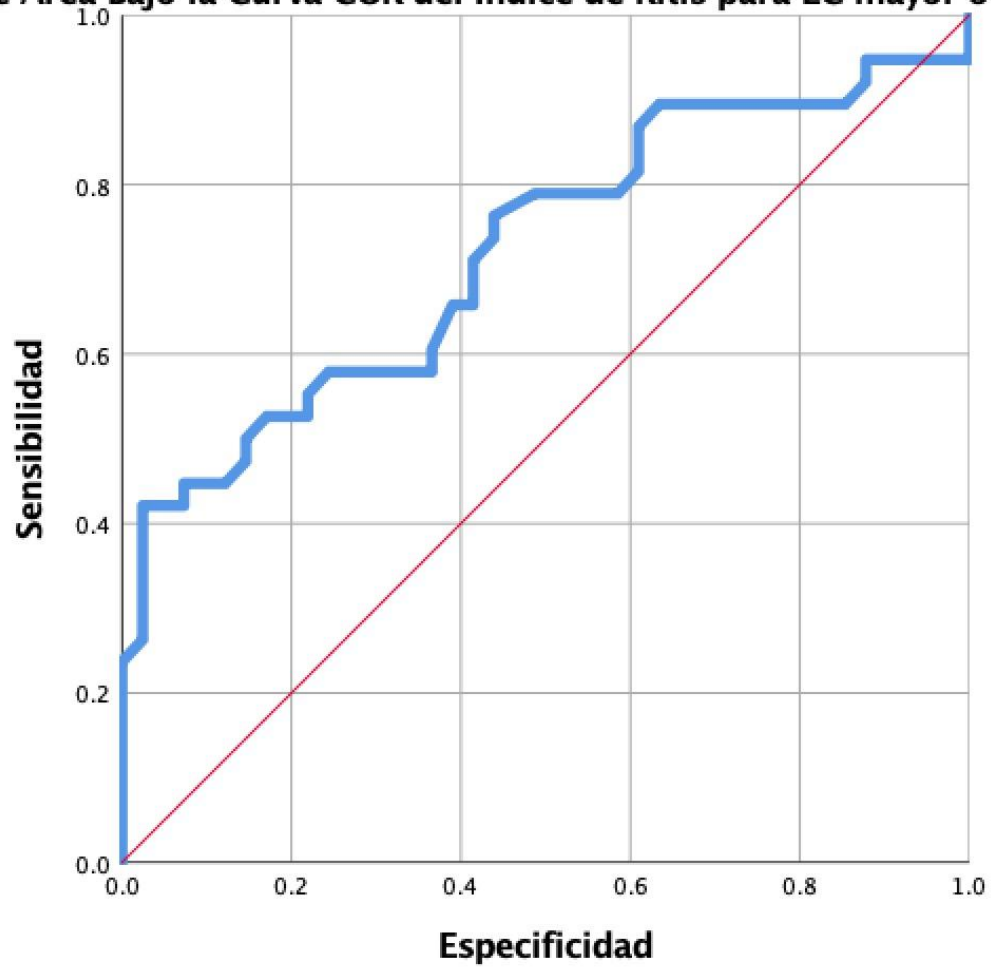


Figura 2

Tabla 5, Análisis univariado para el punto de corte de 1,1 o más en el Índice de De rita				
	O (CI 95%)	VPP (%)	VPN (%)	Valor P
Índice de De Ritis mayor un 1,1	3,95 (1,48 – 10,48)	68,96	64	0,006

**Análisis de Área Bajo la Curva COR del Índice de Ritis con punto de corte 1,1 para EC mayor o igual a IIA**

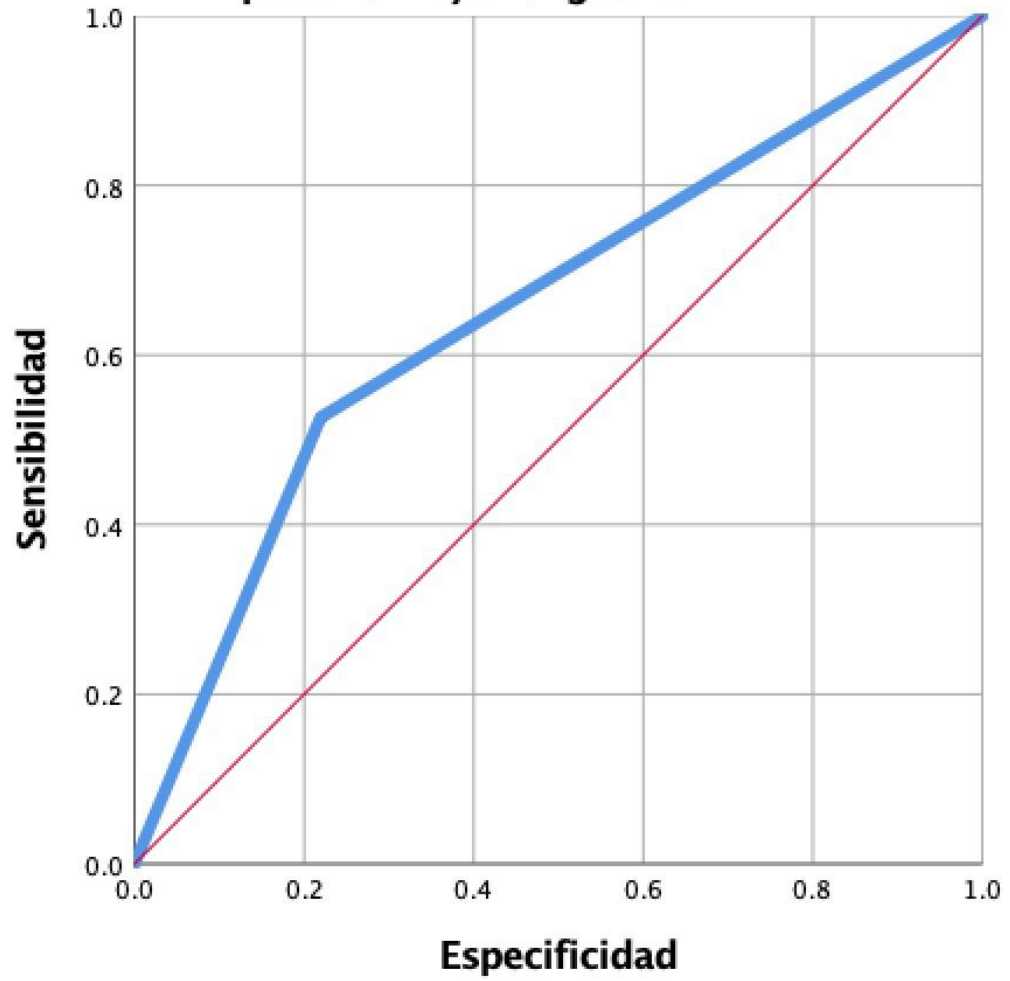


Figura 3

Tabla 6 Análisis multivariado para ECII o mayor para el Índice de De rita				
Factor	O (CI 95%)	VPP (%)	VPN (%)	valor p
Índice de De rita	12,7(2,42 – 66,7)			0,03
DHL Postoperatoria	1.025 ( 1.011 – 1.0381 )			< 0,001
Modelo Conjunto	1766,78	90,62	80,85	< 0,001

Figura 4 Modelo de predicción para cáncer de próstata clínicamente significativo (escala logarítmica)

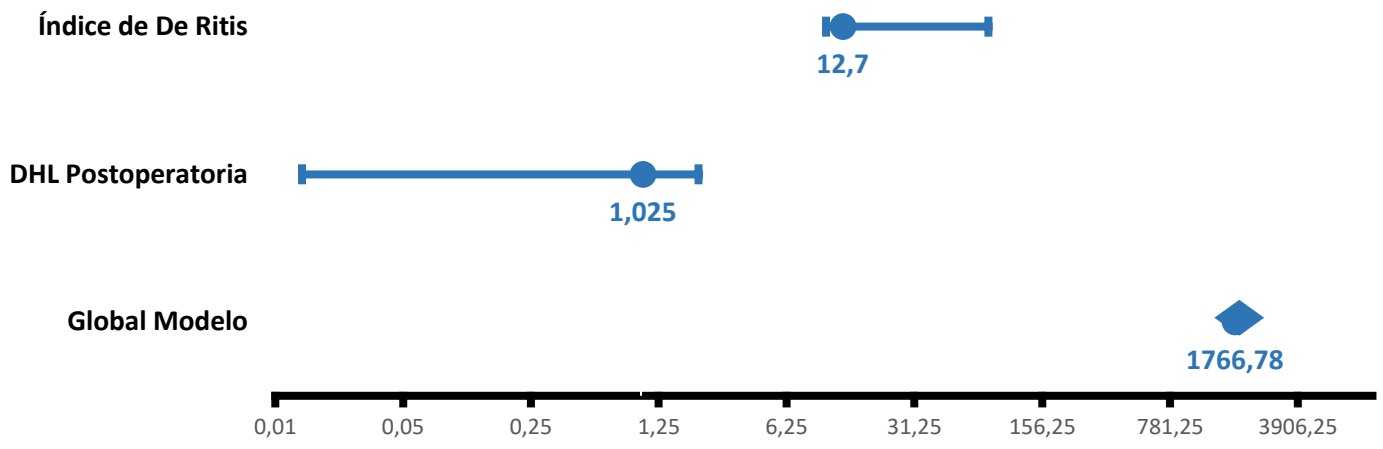


Tabla 7 Análisis del área bajo la curva COR del Índice de De Ritis y DHL para $EC \geq IIA$		
Área bajo la curva	O (CI 95%)	valor p
0,879	0,795 - 0,963	0,001



### Análisis de Área Bajo la Curva COR del Modelo Multivariado con Índice de De Ritis y DHL Postoperatoria para EC Mayor o Igual a IIA

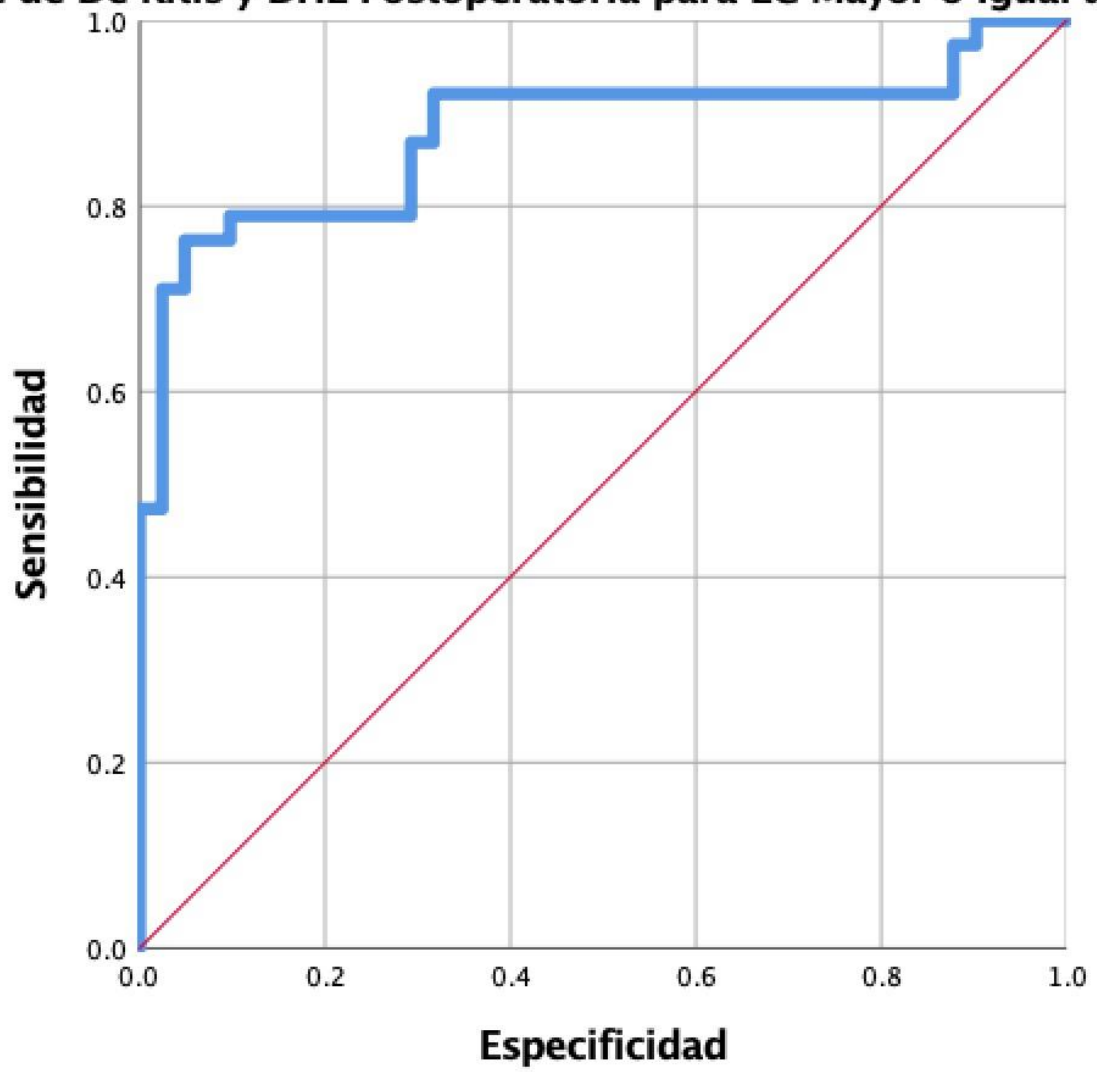


Figura 5

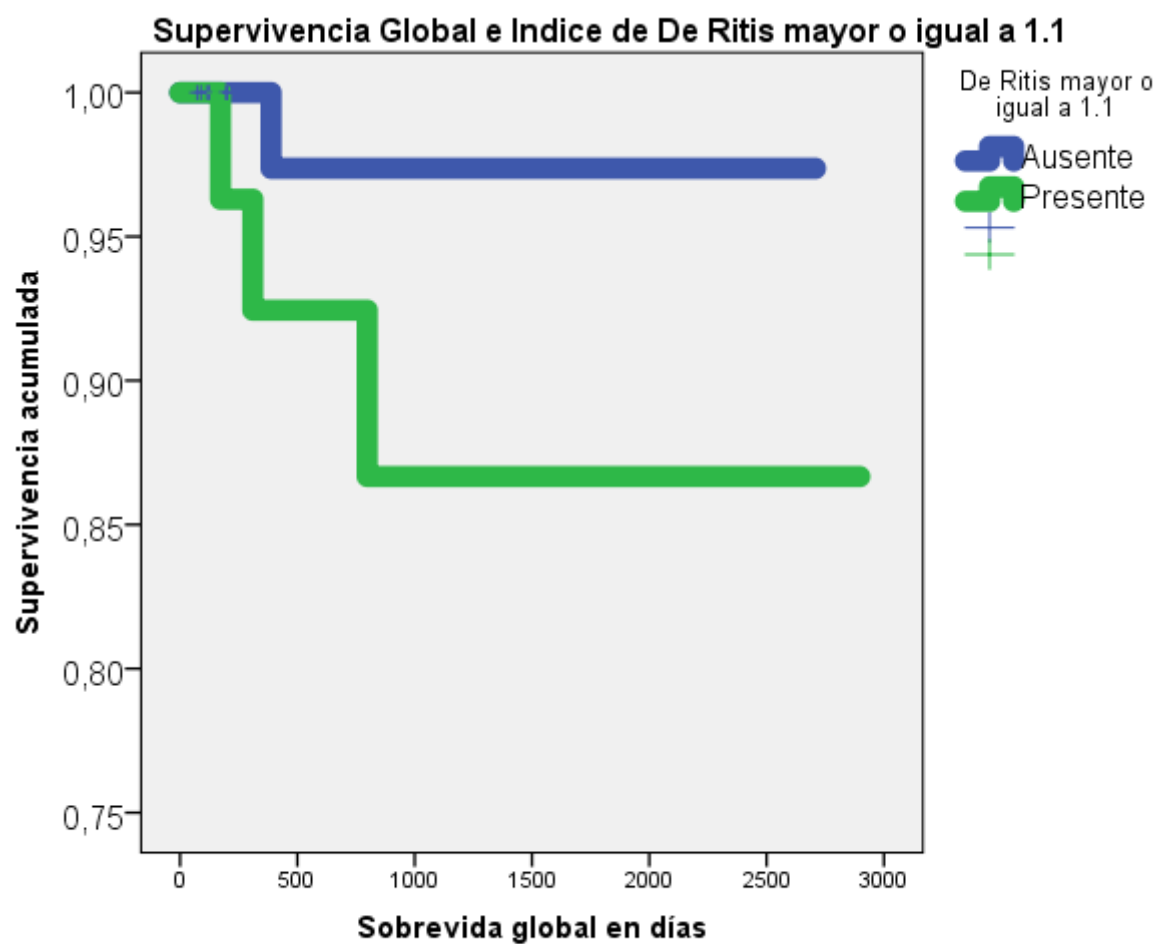


Figura 6

Tabla 8 Análisis de supervivencia (Log Rank) para Índice de De Ritis mayor o igual a 1,1		
Factor	Medios de supervivencia (IC 95%)	valor p
Presente	2575,15 (2232,2 – 2918,04)	0,126
Ausente	2646,9 (2528,8 – 2765,03)	
Global	2732,8 (2576,5 – 2889,18)	

### Modelo de los riesgos proporcionales (análisis de Cox) para IDR y sobrevida global

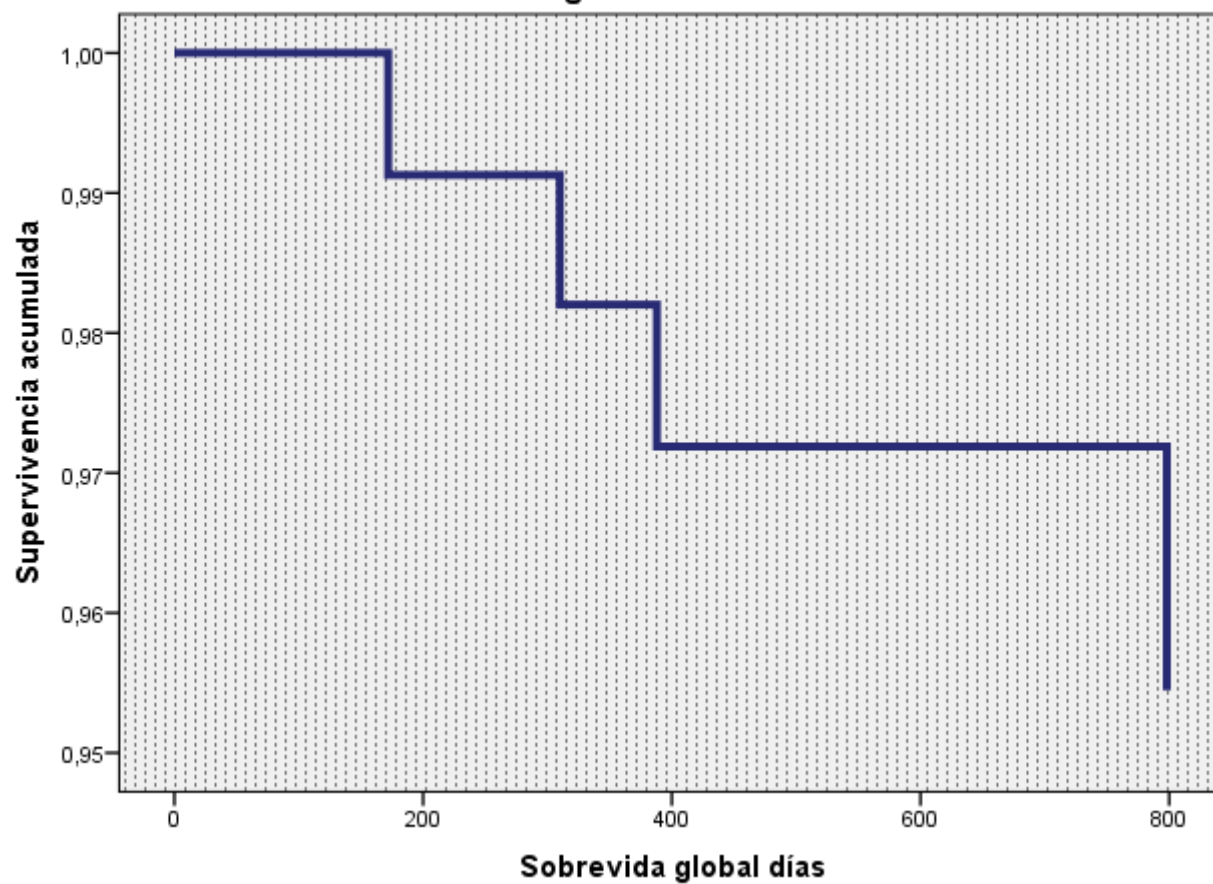


Tabla 9 Regresión de Cox para el índice de De Ritis y Supervivencia Global		
Factor	O (CI 95%)	valor p
Índice de De rita	4,65 (1,251 – 17,36)	0,03