

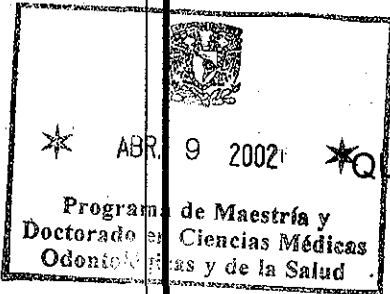
112359



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**CISPLATINO / CICLOFOSFAMIDA / ADRIAMICINA
(CISCA), EN TUMORES GERMINALES AVANZADOS NO
SEMINOMASTOSOS DE TESTICULO (TGNST).
EXPERIENCIA DE ONCE AÑOS EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE MÉXICO (INCAN).**



TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ONCOLOGA MEDICO

PRESENTA:
FLAVIA MORALES VASQUEZ

TUTOR: JORGE MARTÍNEZ CEDILLO
COTUTORES: JUAN W. ZINSER SIERRA
MAURICIO FRIAS MENDIVIL



MÉXICO, D.F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

COMO UNA PINTURA

NOS IREMOS BORRANDO

COMO UNA FLOR HEMOS DE SECARNOS...

Netzahualcōyōtl.

"El más hondo fundamento de la Medicina es el Amor...

sí nuestro amor es grande, grande será el fruto que de él obtenga la Medicina, sí es menguado, menguados también serán nuestros frutos, pues el amor es el que hace aprender el arte y fuera de él no nacerá ningún médico."

Paracelso.

MÉDICO:

"Aquel que a pesar de sus
desgarramientos personales,
y no pudiendo ser santo,
se esfuerza por ser Médico"

Alexis Carrel.

"Responde al mal con justicia y al bien con bondad."

DEDICATORIAS.

AL DIOS DE AMOR...

A MIS PACIENTES CON CÁNCER,
SIEMPRE FUENTE DE ENSEÑANZA
Y EN CUYA GRANDEZA HUMANA
ENCUENTRO PLENITUD
AL PODERLOS SERVIR.

A MI MADRE EJEMPLO DE VOLUNTAD FÉRREA Y
ESFUERZO POR HACER DE ESTE MUNDO UN LUGAR
MARAVILLOSO AL DESCUBRIR LO MEJOR DE CADA UNO.

A HORACIO, MI COMPAÑERO, POR SUS
MUESTRAS DE AMOR Y APOYO SIEMPRE INCONDICIONAL EN MI HACER DIARIO.

A MERCEDES POR EL CARÍO Y LA AMISTAD ENTRAÑABLES
PARA MI Y MI FAMILIA, PERO SOBRE TODO POR LA ENTREGA
A LOS MÁS POBRES ENTRE LOS POBRES Y
LA DEDICACIÓN PLENA EN EL SERVICIO DE AYUDAR A
BIEN MORIR A AQUELLAS VÍCTIMAS DEL CÁNCER QUE
TUVERON COMO YO, LA FORTUNA DE ENCONTRARLA EN SU CAMINO.

A MIS QUERIDOS Y SIEMPRE RECORDADOS
HERMANOS Y SOBRINOS, FUENTE INSPIRADORA DEL
TRABAJO Y ESFUERZO CONSTANTE POR SER MEJOR.

A LA RECIENTE LLEGADA ANA PAOLA,
MOTIVO DE FELICIDAD PLENA, CON EL DESEO
DE QUE ESTA PEQUEÑA TAREA PUEDA INSPIRARLE
EN ESTA SU OPORTUNIDAD DE SER.

AGRADECIMIENTOS:

A Mauricio Frías Mendivil,
por su gran dedicación en la
realización de este trabajo.

A los Doctores Juan W. Zinser,
y Jorge Martínez por la oportunidad de
revisar críticamente el trabajo desarrollado
durante más de diez años
con aquellos pacientes de cáncer testicular.

Al Dr. José Luis Aguilar,
por las observaciones siempre atinadas
e interesantes, que permitieron una excelente
presentación del trabajo.

A los amigos y compañeros que compartieron
estos maravillosos años de introducción en el fenómeno
del cáncer con lo mejor de sí mismos.

INDICE

1.- Introducción.....	1
1.1 Antecedentes.....	1
2.- Objetivos.....	6
3.- Material y Métodos	6
4.- Resultados.....	7
5.- Discusión.....	10
6.- Conclusiones.....	11
7.- Bibliografía	12
8.- Cuadros	13
9.- Gráficas	18

CISPLATINO / CICLOFOSFAMIDA / ADRIAMICINA (CISCA), EN TUMORES GERMINALES AVANZADOS NO SEMINOMATOSOS DE TESTICULO (TGNST). EXPERIENCIA DE ONCE AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA DE MÉXICO (INCAN).

INTRODUCCIÓN.

ANTECEDENTES.

Aproximadamente el 95% de los tumores malignos originados en el testículo corresponden a Tumores Germinales (TG), un término que indica su origen en las células germinales primordiales (1,2). Aún cuando representan apenas el 2% de los tumores sólidos, dos características hacen de este tipo de tumor una neoplasia muy relevante: en primer lugar su importancia está fundamentada en aspectos epidemiológicos ya que en individuos de 20 a 35 años de edad constituyen el cáncer más común, un 28% (1); y por otro lado su elevada sensibilidad a la quimioterapia, aún en etapas avanzadas lo constituye un modelo de tratamiento.

Epidemiológicamente en Estados Unidos se reporta que para el año 1995 se esperaban 6,000 nuevos casos entre las edades de 15 a 34 años (2 y3). La American Cancer Society proyectaba para el año 2000: siete mil (6900) nuevos casos con cerca de 300 muertes por causa de esta enfermedad (10,11).

Es notoria la variabilidad en la incidencia a nivel mundial donde se distinguen claramente zonas de alta incidencia como los países del norte de Europa (Escandinavia, Alemania y Nueva Zelanda) con cifras de 9×10^5 , una incidencia intermedia en Estados Unidos e Inglaterra con reporte de $3-6 \times 10^5$, y países con una incidencia baja como los de Asia y África donde se han considerado cifras menores de 3×10^5 (1). Lo impactante es el hecho de que la incidencia se haya duplicado en forma global en los últimos 40 años y que ese incremento se ve acelerado en los últimos 5 años (3,10,11), aunque se desconozcan a ciencia cierta las causas de este fenómeno.

Se sabe que en México han ocupado el 6º lugar de las neoplasias en hombres en 1997, con 1179 casos, según el registro Histopatológico, que aún cuando resulta el registro más confiable no es la cantidad absoluta de los casos existentes en México.(4)

El Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), es un importante centro de referencia en México por lo que de forma constante desde 1986 a 1996 se atienden entre 100 y 110 casos por año con esta patología tanto de variedad Seminoma como No Seminoma (Ver gráfica I). Por ejemplo en 1995 la Secretaría de Salud diagnóstico 375 nuevos casos de los cuales el 30% fueron tratados en el INCAN. La causa de ésta neoplasia es desconocida. Hay discreto predominio familiar, primordialmente entre gemelos. Algunos eventos relacionados son el síndrome de Klinefelter, el síndrome de inmunodeficiencia humana y la criptorquidia. La asociación más importante sin duda es esta última condición ya que se reporta como antecedente hasta en un 10% de los pacientes afectados por TG (5, 11). Las otras causas relacionadas con una posible asociación causal son los traumatismos, las infecciones, la ingesta de dietiltilbestrol por la madre durante el embarazo pero que no han podido demostrar su asociación de forma estadísticamente significativa. Sin embargo por las características de la enfermedad se atribuye importancia a los cambios e influencia hormonal.

En cuanto a la raza, se sabe que predomina en blancos, pero no se tienen datos definitivos en cuanto a las proporciones que se guardan entre los diferentes grupos raciales, en un estudio se reporta la proporción de 5:1 en relación a negros, con predominio en hombres de raza blanca.(3,5,10 y11).

Más del 90% de los pacientes diagnosticados *de novo* son curados (1), el retraso en el diagnóstico se traduce en una enfermedad detectada en etapas más avanzadas, lo que inevitablemente repercute en el éxito del tratamiento. De tal manera que cuando se da tratamiento a un cáncer testicular etapa clínica I más del 95% de los casos son curados, en tanto que en etapas II y III dicho potencial de curación se reduce del 50 al 80%, tal y como se observa en otras neoplasias altamente quimiosensibles. Ver: cuadro I.

En la evolución del tratamiento sistémico de ésta neoplasia, se pueden distinguir 3 grandes periodos: de 1950 a 1970 los primeros ensayos con tratamiento de quimioterapia como monodroga, dónde se descubre la quimiosensibilidad, se hacen estudios con diferentes drogas y se obtienen rangos de Respuestas Completas (RC) hasta del 27% (2,5,10).

De los 60s a los 70s se ensayan diferentes esquemas de combinación y en este periodo resalta el descubrimiento de que los esquemas se deberán basar en cisplatino, determinándose como otras drogas activas el etoposido, bleomicina, vinblastina, metotrexate, ifosfamida, vinblastina y carboplatino.(10,11) Ver cuadro 2.

Li y colaboradores proponen la combinación de: metotrexate, actinomicina D y clorambucil que registra respuestas globales (RG) de hasta 52%, periodo libre de enfermedad de 9 a 39 meses, pero sobrevive a 5 años de apenas el 10%, por otra parte en el MD. Anderson, Samuels en 1970 muestra resultados de la combinación de vinblastina /bleomicina con respuestas globales de 75 a 90%, y un incremento en la supervivencia hasta del 30%, el Memorial Sloan Katherin Cancer Center de 1960 a 1970 propone el esquema de VAB secuencial con cisplatino con reporte de respuestas globales hasta del 84%, pero no evalúa el impacto en la supervivencia (3,5)

La efectividad de vinblastina, adriamicina y bleomicina se confirman en el esquema de PVC (cisplatino, vinblastina y ciclofosfamida) ideado por Einhorn en los 70s, posteriormente modificado a PVB (cisplatino, vinblastina y bleomicina) (6), con el cual se obtienen respuestas completas hasta del 74% con una supervivencia (SV) de 56%, porcentaje nunca antes superado, finalmente se diseña el esquema BEP (bleomicina, etoposido, cisplatino), que reporta respuestas completas de hasta 83% y menor toxicidad, observándose que ante pacientes con características de mal pronóstico esta respuesta decrecía hasta el 38-63%.

Para mediados de los 80s, la preocupación se centra en lograr la máxima curación con la menor toxicidad, por ello se realizan algunas estrategias tales como identificar características que permitan definir a los pacientes de acuerdo a sus factores pronósticos y determinar aquellos de alto riesgo que requieren tratamiento de forma más agresiva ya que se ha logrado identificar que pese a todos los esquemas empleados habrá

aproximadamente un 20% de pacientes que serán refractarios, en tanto que en otros se esperan respuestas excelentes y en quienes se desea reducir toxicidad.

Para el 20% de pacientes refractarios inicialmente se introducen los esquemas de rescate de quimioterapia, destacándose el POMB ACE y el MD Anderson propone el CISCA II VELBE/ bleo. Posteriormente se introduce el concepto de Altas dosis.

Las Altas dosis son regímenes de quimioterapia altamente ablativos por dosis elevadas de medicamentos de quimioterapia con gran actividad para la neoplasia seleccionada, en base a los avances obtenidos en las neoplasias hematológicas. Dentro de los tumores sólidos los germinales constituyen el grupo ideal para este tipo de tratamiento, sin embargo permanece pendiente determinar el subgrupo de pacientes que podrían recibir el mayor beneficio. De allí que sea necesario establecer modelos pronósticos.

Los esfuerzos para determinar modelos pronósticos son múltiples. Los ensayos e intentos para lograrlo han enfatizado algunos factores clínicos y bioquímicos tales como: la extensión de la enfermedad, los sitios y el número de metástasis, valores de los marcadores tumorales como fracción beta de hormona gonadotropina coriónica, la alfafetoproteína y la deshidrogenasa láctica. Los esfuerzos dirigidos a esta necesidad establecen modelos pronósticos de respuesta algunos demasiado simplistas y otros muy complejos además de poco reproducibles.

Destacan el modelo matemático del centro Memorial Sloan Katherin Cancer Center preciso pero muy complejo, que considera la estirpe patológica, menos el logaritmo de las cifras de DHL por el sitio y el número de metástasis por sus respectivas constantes menos el logaritmo del valor de la hormona gonadotropina coriónica, lo que arroja una cifra que permite estratificar el caso analizado.

$$Hi = 8.17 - 1.5 (\text{patología}) - 1.47 \log (\text{DHL} + 1) - 1.35 (\text{sitio}) - 0.62 (\text{Total de metástasis}) - 0.47 \log (\text{HGC} + 1).$$

$$Hi = 0.5$$

$$Hi = 4.7 - 1.6 (\text{patología}) - 2.0 \log (\text{DHL} + 1) - 1.2 (\text{sitio}) - 1.62 (\text{Total de metástasis}) - 0.6 \log (\text{HGC} + 1).$$

y en el extremo se encuentra el propuesto por la Universidad de Indiana dónde se dividen únicamente en 3 grandes grupos: con enfermedad mínima, moderada y avanzada, dónde registran respuestas mayores del 80% en enfermedad mínima o moderada. (7,8).

Finalmente en 1997, el Grupo Cooperativo Internacional de Cáncer de Células Germinales, en un consenso estableció una interesante clasificación pronóstica que dividió a estos tumores de acuerdo a la histología, el sitio primario, la extensión tumoral y de manera innovadora la magnitud de la elevación de los Marcadores Tumoriales. Obteniéndose tres grupos pronóstico para los Tumores Germinales No Seminomatosos y dos para los Tumores Germinales Seminomatosos. (Ver cuadro 3).

Para cada grupo de acuerdo a la población en que se basaron para construir esta clasificación predicen en el porcentaje de la supervivida global y el periodo libre de enfermedad (Ver cuadro 4).

El análisis de los factores pronósticos enfatiza la importancia de los Niveles de Marcadores Tumoriales, por lo que la Junta Americana Contra el Cáncer (AJCC) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) en un afán de unificar criterios introduce en la clasificación TNM los niveles de Marcadores Tumoriales (7).

Entre las propuestas del Grupo Cooperativo Internacional de Cáncer de Células Germinales se enfatiza la posibilidad de reducir el número de ciclos de quimioterapia para aquellos pacientes de buen pronóstico y para el grupo de pacientes de pobre pronóstico se plantean varias opciones tales como incrementar el número de ciclos de QT, el número de agentes, nuevos esquemas, esquemas de salvamento o incluso Altas Dosis con Transplante de Médula ósea.

Actualmente se reconoce al esquema BEP (Bleomicina, etopósido y cisplatino) como el tratamiento estandar, ya que ha mostrado la mayor eficacia con la menor toxicidad (2).

En el Instituto Nacional de Cancerología desde 1986 se ha empleado predominantemente el esquema de CISCA (también llamado PAC que se compone de Cisplatino 100mgrs/m², adriamicina 70 mgrs/m² y ciclofosfamida 800 mgrs/m²), el cual se derivó del CISCA II Velve-Bleo propuesto por el MD Anderson, con la finalidad de reducir

inicialmente la toxicidad y posteriormente costos ya que demostraba ser útil, pese a que se emplean menos fármacos.

El propósito de esta revisión es primordialmente evaluar el CISCA como el esquema de quimioterapia más empleado, en un periodo de 11 años, conocer la prevalencia de TGNS en el INCAN, las características de los pacientes, los otros esquemas de quimioterapia empleados y restringir el análisis a los TGNS etapas clínicas II y III.

MATERIAL Y METODOS.

Se propuso realizar una revisión retrospectiva de los expedientes de todos los pacientes con tumores testiculares de 1986 a 1996 y se seleccionaron todos los casos con diagnóstico de tumores germinales testiculares No Seminomatosos, etapas clínicas II y III, con cualquier índice pronóstico, con confirmación histológica o por cifras elevadas de marcadores tumorales. Se clasificaron de acuerdo al Índice Pronóstico Internacional (IPI). Se excluyeron todos aquellos pacientes que recibieron tratamiento inicial fuera del Instituto Nacional de Cancerología.

Todos los pacientes fueron estadificados con tele de tórax, tomografía axial computada de abdomen, biometría hemática, pruebas de función hepática, química sanguínea, alfafetoproteína (AFP), fracción beta de hormona gonadotropina coriónica (FBHGC), y deshidrogenasa láctica (DHL).

En forma descriptiva se analizaron las características clínicas de los pacientes, los componentes histológicos, las cifras de los marcadores tumorales, sitios de metástasis, respuesta a quimioterapia, tumor residual y su manejo, esquemas de quimioterapia empleados, toxicidad y respuesta a la misma.

Para análisis se incluyeron todos aquellos pacientes que recibieron 2 ó más ciclos de quimioterapia.

Se buscó analizar respuesta a quimioterapia, toxicidad y sobrevida, finalmente se realizó un análisis univariado para determinar los factores de mayor importancia en la recurrencia.

inicialmente la toxicidad y posteriormente costos ya que demostraba ser útil, pese a que se emplean menos fármacos.

El propósito de esta revisión es primordialmente evaluar el CISCA como el esquema de quimioterapia más empleado, en un periodo de 11 años, conocer la prevalencia de TGNS en el INCAN, las características de los pacientes, los otros esquemas de quimioterapia empleados y restringir el análisis a los TGNS etapas clínicas II y III.

MATERIAL Y METODOS.

Se propuso realizar una revisión retrospectiva de los expedientes de todos los pacientes con tumores testiculares de 1986 a 1996 y se seleccionaron todos los casos con diagnóstico de tumores germinales testiculares No Seminomatosos, etapas clínicas II y III, con cualquier índice pronóstico, con confirmación histológica o por cifras elevadas de marcadores tumorales. Se clasificaron de acuerdo al Índice Pronóstico Internacional (IPI). Se excluyeron todos aquellos pacientes que recibieron tratamiento inicial fuera del Instituto Nacional de Cancerología.

Todos los pacientes fueron estadificados con tele de tórax, tomografía axial computada de abdomen, biometría hemática, pruebas de función hepática, química sanguínea, alfafetoproteína (AFP), fracción beta de hormona gonadotropina coriónica (FBHGC), y deshidrogenasa láctica (DHL).

En forma descriptiva se analizaron las características clínicas de los pacientes, los componentes histológicos, las cifras de los marcadores tumorales, sitios de metástasis, respuesta a quimioterapia, tumor residual y su manejo, esquemas de quimioterapia empleados, toxicidad y respuesta a la misma.

Para análisis se incluyeron todos aquellos pacientes que recibieron 2 ó más ciclos de quimioterapia.

Se buscó analizar respuesta a quimioterapia, toxicidad y sobrevida, finalmente se realizó un análisis univariado para determinar los factores de mayor importancia en la recurrencia.

inicialmente la toxicidad y posteriormente costos ya que demostraba ser útil, pese a que se emplean menos fármacos.

El propósito de esta revisión es primordialmente evaluar el CISCA como el esquema de quimioterapia más empleado, en un periodo de 11 años, conocer la prevalencia de TGNS en el INCAN, las características de los pacientes, los otros esquemas de quimioterapia empleados y restringir el análisis a los TGNS etapas clínicas II y III.

MATERIAL Y METODOS.

Se propuso realizar una revisión retrospectiva de los expedientes de todos los pacientes con tumores testiculares de 1986 a 1996 y se seleccionaron todos los casos con diagnóstico de tumores germinales testiculares No Seminomatosos, etapas clínicas II y III, con cualquier índice pronóstico, con confirmación histológica o por cifras elevadas de marcadores tumorales. Se clasificaron de acuerdo al Índice Pronóstico Internacional (IPI). Se excluyeron todos aquellos pacientes que recibieron tratamiento inicial fuera del Instituto Nacional de Cancerología.

Todos los pacientes fueron estadificados con tele de tórax, tomografía axial computada de abdomen, biometría hemática, pruebas de función hepática, química sanguínea, alfafetoproteína (AFP), fracción beta de hormona gonadotropina coriónica (FBHGC), y deshidrogenasa láctica (DHL).

En forma descriptiva se analizaron las características clínicas de los pacientes, los componentes histológicos, las cifras de los marcadores tumorales, sitios de metástasis, respuesta a quimioterapia, tumor residual y su manejo, esquemas de quimioterapia empleados, toxicidad y respuesta a la misma.

Para análisis se incluyeron todos aquellos pacientes que recibieron 2 ó más ciclos de quimioterapia.

Se buscó analizar respuesta a quimioterapia, toxicidad y sobrevida, finalmente se realizó un análisis univariado para determinar los factores de mayor importancia en la recurrencia.

Respuesta Completa (RC) se definió como ausencia de tumor y negatividad de los marcadores tumorales.

Respuesta Parcial (RP) persistencia de masa tumoral medible, por estudios de imagen, o persistencia de marcadores tumorales elevados.

La toxicidad a evaluar fue de acuerdo a los parámetros de la Organización Mundial de la Salud, enfatizándose la muerte por toxicidad, la toxicidad hematológica y renal, ya que las otras toxicidades no fue posible que se evaluarán ya que no siempre se encontraron documentadas.

RESULTADOS:

Se revisaron 662 expedientes en total, de los cuales en este periodo 351 correspondieron a la histología de Seminoma y 311 a la de No Seminoma, de ellos 258 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión al corresponder a Etapas Clínicas II y III.

Se excluyeron 26 pacientes: 18 por haber iniciado su tratamiento fuera de la institución y 8 por abandono del tratamiento posterior al primer ciclo de quimioterapia.

12 pacientes no se evaluaron para respuesta ya que murieron por toxicidad y se incluyeron para el análisis de toxicidad y mortalidad.

La distribución por Etapas Clínicas reporta que predominaron los casos más avanzados, 99 pacientes (43%) correspondían a la Etapa Clínica II y 129 (57%) a la Etapa Clínica III (Ver Gráfica 2). La media de edad correspondió a 26.5 años, con un intervalo de 15 a 64 años. El 53% de la población se concentró en el grupo de edad de 20 a 29 años de edad. (Ver Gráfica 3).

La Criptorquidia se encontró presente en el 6% de la población estudiada.

En cuanto al cuadro clínico hubo crecimiento testicular en el 92% de los casos, el dolor testicular fue sensiblemente menor manifestándose en apenas el 30% de los casos, el dolor lumbar en el 26%. (Ver cuadro 5)

Respuesta Completa (RC) se definió como ausencia de tumor y negatividad de los marcadores tumorales.

Respuesta Parcial (RP) persistencia de masa tumoral medible, por estudios de imagen, o persistencia de marcadores tumorales elevados.

La toxicidad a evaluar fue de acuerdo a los parámetros de la Organización Mundial de la Salud, enfatizándose la muerte por toxicidad, la toxicidad hematológica y renal, ya que las otras toxicidades no fue posible que se evaluarán ya que no siempre se encontraron documentadas.

RESULTADOS:

Se revisaron 662 expedientes en total, de los cuales en este periodo 351 correspondieron a la histología de Seminoma y 311 a la de No Seminoma, de ellos 258 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión al corresponder a Etapas Clínicas II y III.

Se excluyeron 26 pacientes: 18 por haber iniciado su tratamiento fuera de la institución y 8 por abandono del tratamiento posterior al primer ciclo de quimioterapia.

12 pacientes no se evaluaron para respuesta ya que murieron por toxicidad y se incluyeron para el análisis de toxicidad y mortalidad.

La distribución por Etapas Clínicas reporta que predominaron los casos más avanzados, 99 pacientes (43%) correspondían a la Etapa Clínica II y 129 (57%) a la Etapa Clínica III (Ver Gráfica 2). La media de edad correspondió a 26.5 años, con un intervalo de 15 a 64 años. El 53% de la población se concentró en el grupo de edad de 20 a 29 años de edad. (Ver Gráfica 3).

La Criptorquidia se encontró presente en el 6% de la población estudiada.

En cuanto al cuadro clínico hubo crecimiento testicular en el 92% de los casos, el dolor testicular fue sensiblemente menor manifestándose en apenas el 30% de los casos, el dolor lumbar en el 26%. (Ver cuadro 5)

No se lograron establecer problemas de esterilidad, pero se documentó que sólo el 38% de los casos tenían hijos al momento del diagnóstico, y no se determinó que porcentaje tuvo hijos después del tratamiento.

Después de estratificarlos de acuerdo al Índice Pronóstico Internacional (IPI) encontramos una diferencia importante en cuanto a lo reportado en la literatura ya que en nuestra población el 33.8 % se ubicó en el grupo de buen pronóstico, 13.6 % fue de pronóstico intermedio y el 52.6% correspondió al grupo de pobre pronóstico, nada similar a lo reportado por el Grupo que estableció el IPI. Esta diferencia necesariamente repercute en las respuestas globales al tratamiento (Ver Gráfica 4).

No se observó correlación alguna entre la edad, la etapa clínica, ni el IPI.(Ver Gráfica 5).

El 66% de los pacientes mostraban más de 2 sitios metastásicos (Ver Gráfica 6). El 64% de los sitios de metástasis correspondieron a retroperitoneo, pulmón y supraclaviculares en ese orden. (Ver Gráfica 7)

En cuanto a los valores de los Marcadores Tumorales tomados aisladamente y tratando de encontrar correlación entre las cifras con la respuesta final a quimioterapia esto no tuvo peso estadístico. Sin embargo al agruparlos por etapa clínica existe una evidente correlación en cuanto a su porcentaje de negativización (Ver Gráfica 8).

Histológicamente se encuentra mayor predominio de estirpes combinadas un 40%, y Teratoma Maduro en 23% y Senos endodérmicos en el 19% como estirpes únicas (Ver Gráfica 9).

Los esquemas de Quimioterapia empleados a lo largo de este periodo se distribuyeron con predominio del empleo de CISCA en un 79%, CISCA Velbe-Bleo 13% , BEP 3% y otros 5%.(Ver Gráfica 10).

Se emplearon de 3 a 4 ciclos en un 47% , de 5 a 6 ciclos en el 40% y más de 7 ciclos en el 13%. La negativización de los marcadores tumorales ocurrió dentro del tercer y/o cuarto ciclo. (Ver Gráfica 11).

Al evaluar las respuestas en forma global encontramos 60% de Respuestas parciales, 28% de respuestas completas y 12% de casos sin respuesta. (Ver Gráfica 12).

Dentro de la respuesta por etapa clínica, el 43% de los pacientes con etapa clínica II mostró respuesta completa, en tanto que en etapa clínica III sólo el 23% registro respuesta completa. (Ver Gráfica 13).

Cuando se clasificaron por el IPI, en buen Pronóstico obtuvimos 50% de respuesta completa, en Pronóstico intermedio 27% y sólo 14% entre los de pobre pronóstico (Ver Gráfica 14).

En cuanto a Respuesta Completa sólo a Quimioterapia obtuvimos el 40%, si se considera la quimioterapia y una resección completa de enfermedad residual la Respuesta completa global fue del 70% (Ver Gráfica 15).

El tumor residual se encontró presente en el 57% de los pacientes de EC II y el 85% de los pacientes de EC III (Ver Gráfica 16)

En forma comparativa con lo reportado en la literatura el comportamiento del residual fue muy semejante (Ver Cuadro 6).

La sobrevida a 60 meses de acuerdo al IPI se distribuyó en nuestra población de la siguiente manera: el grupo de buen pronóstico obtuvo un 78.3% de sobrevida, en cuanto a pronóstico intermedio 61% y en Pobre pronóstico 57.4.% (Ver Gráfica 17).

De forma global se obtuvo una sobrevida a 60 meses de 83% en los pacientes con respuesta completa sólo quimioterapia (Ver Gráficas 18,19, y 20), y descendió a 64% para el grupo que alcanzó respuesta completa con quimioterapia y resección de residual.

De 64% a 60 meses redujo sólo a 61% a 120 meses.

En el análisis multivariado destacó con mayor significancia para la recurrencia la respuesta completa a quimioterapia, en forma secundaria la resección completa de la enfermedad residual (Ver Cuadro 7).

La toxicidad no se pudo evaluar exhaustivamente sólo destacan el reporte de toxicidad hematológica, renal y neurológica. En cuanto a la toxicidad hematológica predominó la neutropenia 91% principalmente grados III y IV, trombocitopenia 90% grados II y III, la anemia en un 44%, toxicidad renal en apenas un 8% y la neurológica se reportó en un 7%.

Hubo 124 internamientos por toxicidad, se necesitó de aporte transfusional en el 44% de los pacientes y se presentaron 12 muertes por toxicidad secundaria a neutropenia febril (5%).

DISCUSIÓN.

La población analizada tiene características demográficas propias y únicas lo que dificulta contextualizar los resultados obtenidos, es impresionante que el porcentaje de pacientes de pobre pronóstico encontrados fue superior a lo reportado en el IPI.

Para pobre pronóstico clasificamos al 54% vs 16 % (IPI), para pronóstico intermedio 14% vs 28% del IPI, y para buen pronóstico casi la mitad 32% de nuestra población vs el 56% reportado en el IPI. De suerte que la primera observación es que se tiene mayor proporción de pacientes de pobre pronóstico que lo reportado en los estudios descritos en la literatura, probablemente por condiciones socioculturales, sin embargo esto repercute en los resultados de los tratamientos.

Por otra parte el comportamiento de algunos pacientes que califican para EC II o IPI de Pronóstico Intermedio, con grandes masas retroperitoneales y ya daño renal, tienen un comportamiento semejante al de los pacientes de pobre pronóstico y ello hace suponer que el IPI aún podría ser sujeto a modificaciones que precisen las alteraciones funcionales que de preexistir afectarán el resultado final.

La sobrevida a 60 meses de acuerdo al IPI se distribuyó de forma diferente en los pacientes analizados el grupo de buen pronóstico obtuvo un 79% de sobrevida vs el 92% reportado en el IPI, en cuanto a pronóstico intermedio 61% vs 80% y en Pobre pronóstico 58% vs 48%.

Comprobamos que aquellos pacientes que logran una respuesta completa con quimioterapia tiene mejor pronóstico, que aunado con las características del IPI, nos permiten identificar los pacientes de mejor pronóstico dentro de cada subgrupo, y selecciona además aquellos candidatos a altas dosis.

En el caso de aquellos que no logran dicha respuesta completa a quimioterapia, tienen el recurso de la resección completa del tumor residual, y de lograrse ello es muy importante para asegurar la mejor y mayor sobrevida.

La toxicidad se considera alta, de acuerdo a lo observado por el régimen de quimioterapia empleado predominantemente pero es manejable.

El esquema de quimioterapia CISCA es útil, con una toxicidad importante pero semejante a otros esquemas incluso el esquema BEP, sin embargo no contamos con un estudio prospectivo que analice este único aspecto.

La efectividad se podrían mejorar considerablemente si se lograra tratar a los pacientes en etapas más tempranas y en condiciones más favorables sin problemas de logística o económicos que retracen fechas de aplicación o de ingreso a tratamiento ya que aquellos pacientes que responden de forma completa a quimioterapia alcanzan porcentajes de sobrevida semejantes a lo reportado en la literatura.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Seminars in Oncology, Vol.25, No2 .April, 1998.
- 2.- DeVita, Hellman, Rosenberg. Cancer :Principles and Practice of Oncology. Fifth Edition. Lippincott -Raven. Publishers. Philadelphia,1997.
- 3.- George J. Bols ,MD and Robert Motzer, MD.N Engl J Med 1997; 337:4.
- 4.- Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Dirección General de Estadística y Secretaría de Salud. Primera Edición, 1999.
- 5.-Horwich Alan. Testicular Cancer. Investigation and Manegement. William and Wilkins.1991.
- 6.- Einhorn LH. and Donohue J. Cis-diammedichloroplatinum,vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. Ann Intern Med 1977; 87:293-298.
- 7.- Bosl GJ, Geller N, Cirrincione C., et al Multivariate analysis of prognostic variablesin patients with metastatic testicular cancer. Cancer Res 1983;43:3403.
- 8.- Birch R, WilliamsS, Cone A et al.Prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors.J Clin Oncol 1986; 4:400.
- 9.-Flemming I, et al .. ed AJCC Cancer staging Handbook. Philadelphia. Lippincott-Raven.1998.
- 10.- Holland-Frei. Cancer Medicine 5ª. Ed.BC Decker Inc.2000 Hamilton London.
- 11.- DeVita, Hellman, Rosenberg. Cancer :Principles and Practice of Oncology. 6a. Edition. Lippincott -Raven. Publishers. Philadelphia, 2000.

Cuadro 1.

PORCENTAJES DE CURACIÓN DE TUMORES QUIMIOSENSIBLES DE ACUERDO A ETAPA CLINICA.

Tumor	Etapas Clínicas Tempranas	Etapas Clínicas Avanzadas.
LAM	80%	30%
LAL	95%	30%
S. EWING	70%	46%
CORIOCARCINOMA	99%	58%
E. HODGKIN	95%	63%
LNH	73%	26%
RABDOMIOSARCOMA	73%	26%
TGNS	95%	50-80%

Cuadro 2.

EVOLUCION DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO.

Autores:	Respuesta Global:	Respuesta Completa:	Agente:
Friedgoos, 1952.	100%	17%	Nitrofurazona.
Li et al, 1958	27%	27%	Metrotexate.
Warwick,1961	43%	13%	Vinblastina.
Costa,1962	67%	0%	Vincristina.
EORT,1970	31%	7%	Bleomicina.
Rossof,1972	59%	25%	Platino.

Cuadro 3. CLASIFICACIÓN DE LOS GRUPOS DE RIESGO.

CONCENSO INTERNACIONAL CLASIFICACION DE GRUPOS DE RIESGO.		
PRONOSTICO POR COMPONENTE HISTOLÓGICO.		
	SEMINOMA	NO SEMINOMA
	%	%
Bueno	90	56
Intermedio	10	28
Pobre		16

	PLE%	SV%	PLE%	SV%
Bueno	82	86	89	92
Intermedio	67	72	75	80
Pobre			41	48

Cuadro 4.

CLASIFICACIÓN DEL INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL.

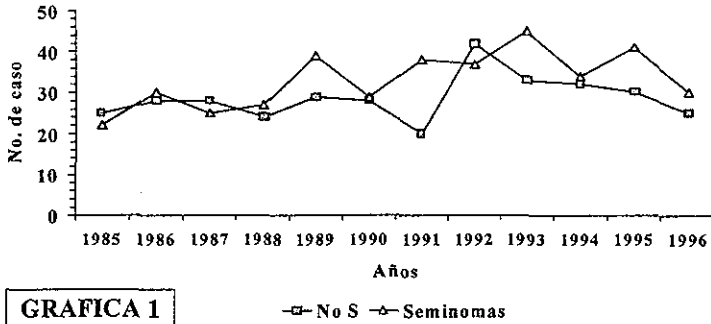
CONSENSO INTERNACIONAL

<i>No SEMINOMA</i>	<i>SEMINOMA</i>
BUEN PRONOSTICO	
Primario de testículo o retroperitoneo	Cualquier sitio primario
Sin metástasis pulmonares, ni otras viscerales	Metástasis viscerales
Marcadores Tumorales	Marcadores Tumorales Negativos
AFP < 1000 mg/ml	AFP,FBHGC,DHL
FBHGC < 5000 u/ml(1000mg/ml)	
DHL <1.5 por límite superior delo normal	
PRONOSTICO INTERMEDIO	
Primario de testículo o retroperitoneo	Cualquier sitio primario
Con metástasis pulmonares pero sin otras viscerales	Metástasis viscerales
Marcadores Tumorales	Marcadores Tumorales Negativos
AFP 1000 a 10,000 mg/ml	AFP,FBHGC,DHL
FBHGC 5000 a 50,000 u/ml	
DHL 1.5 a 10 veces lo normal	
POBRE PRONOSTICO	
Primario Mediastinal	
Metástasis viscerales y/o pulmonares	No se considera pobre Pronóstico.
Marcadores Tumorales	
FBHGC >50,000 u/ml	
DHL >10 veces lo normal	

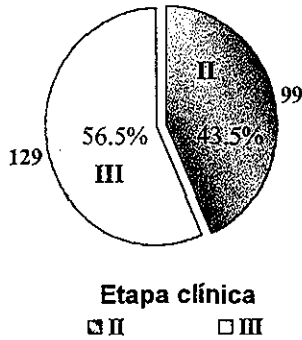
Cuadro 5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

CARACTERÍSTICAS	CASOS	%
Etapa Clínica II	99	43
Etapa Clínica III	129	57
Criptorquídea	15	6
Crecimiento Testicular	222	92
Dolor testicular	72	30
Dolor Lumbar	63	26
Hijos	91	38

Distribución de cáncer de testículo por histología



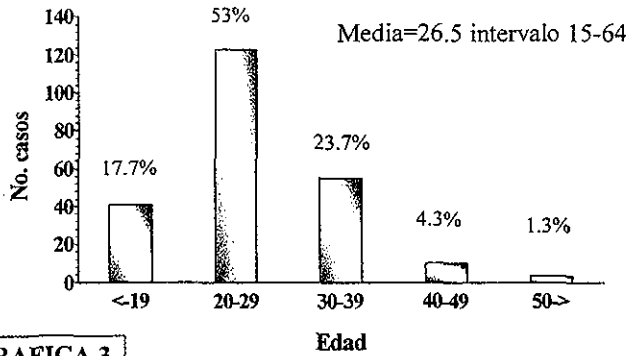
Distribución por etapa clínica



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

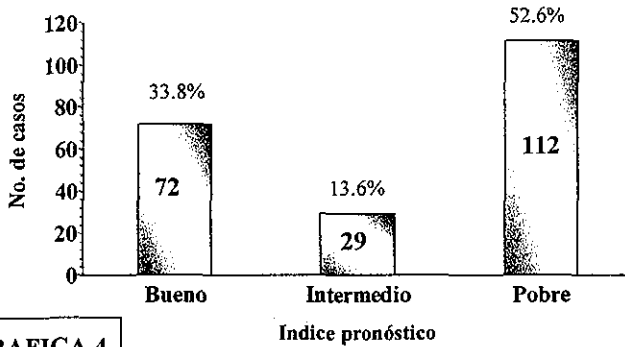
18

Distribución por edad



GRAFICA 3

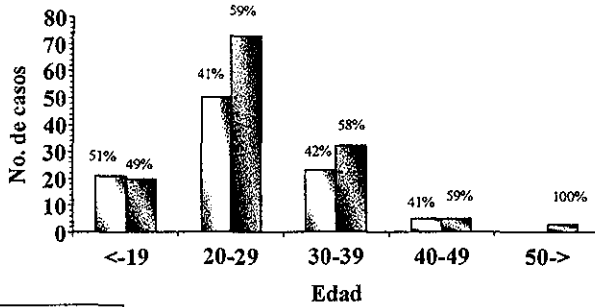
Distribución del índice pronóstico en pacientes con TGNS



GRAFICA 4

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

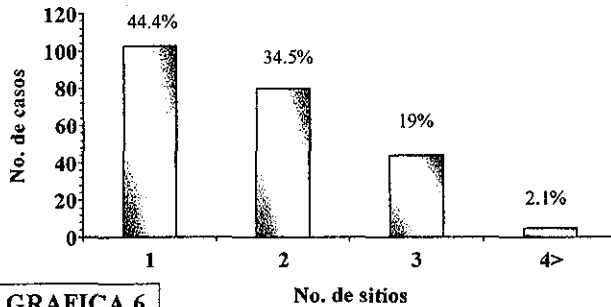
Distribución por edad y etapa clínica



GRAFICA 5

□ II=99 ■ III= 129

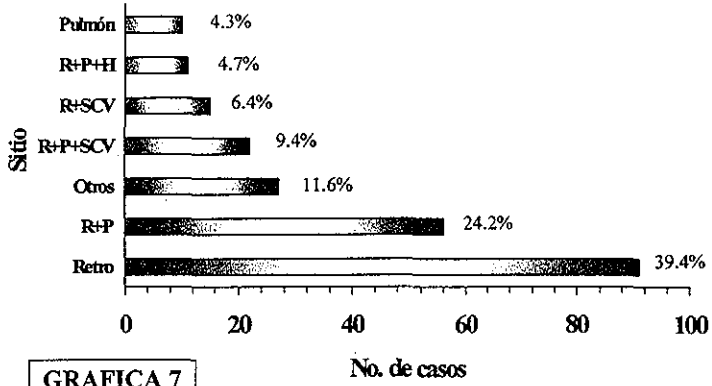
Distribución de número de sitios con metástasis



GRAFICA 6

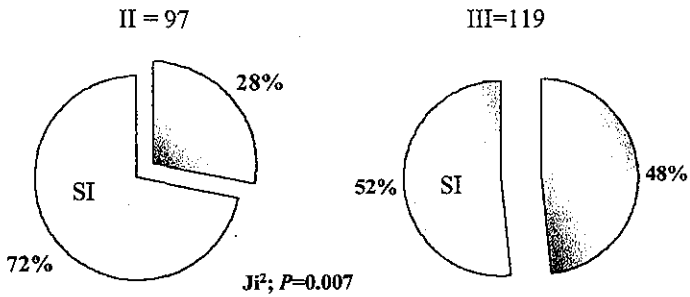
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Sitio de metástasis en TGNS



GRAFICA 7

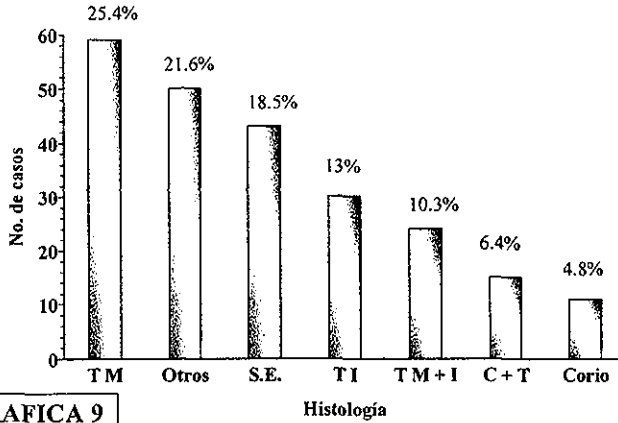
Negativización de MT por etapa clínica



GRAFICA 8

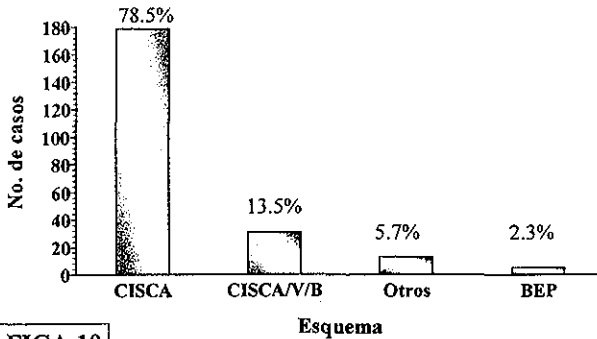
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Distribución por histología



GRAFICA 9

Esquemas de Quimioterapia

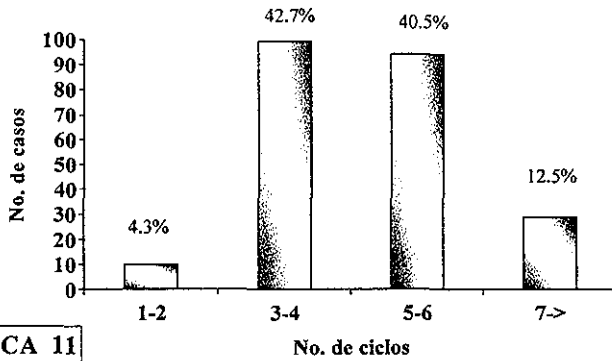


GRAFICA 10

TESIS CON
FALL

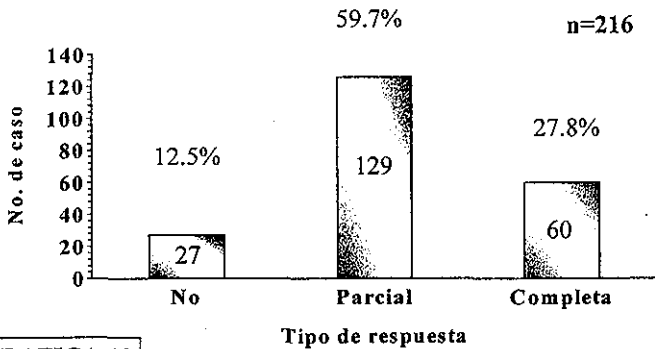
22

Número de ciclos de QT en TGNS.



GRAFICA 11

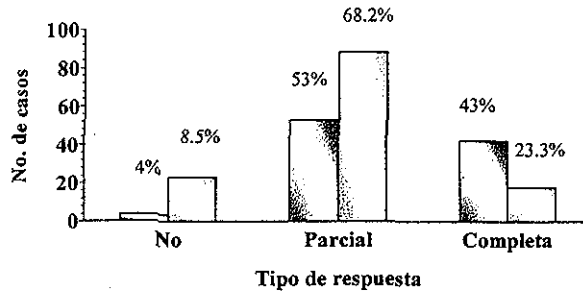
Distribución de la respuesta con QUIMIOTERAPIA



GRAFICA 12

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

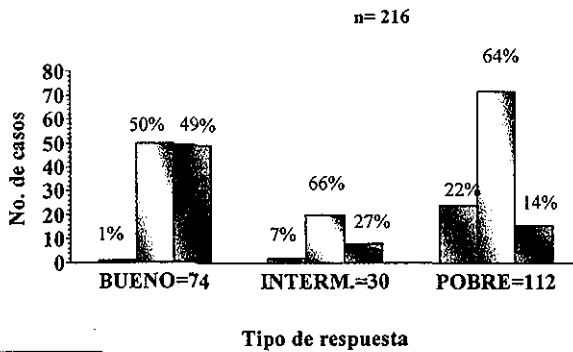
Respuesta con QT por etapa Clínica



GRAFICA 13

□ II= 99 □ III= 129

Respuesta con QT por Grupo Pronóstico

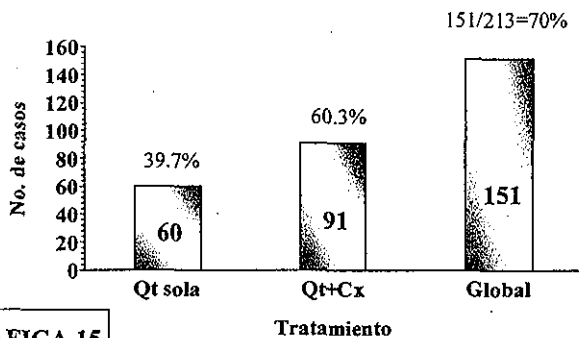


GRAFICA 14

■ NO □ Parcial ■ Completa

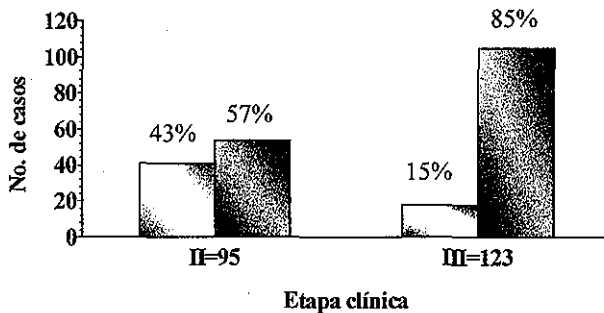
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Respuesta por tratamiento



GRAFICA 15

Tumor residual por etapa clínica

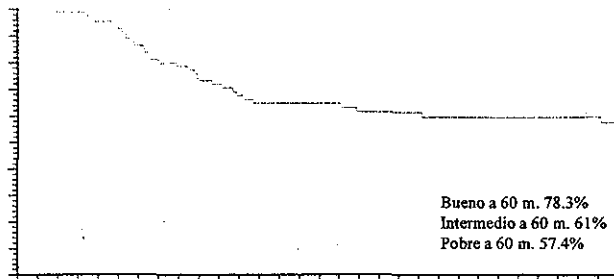


GRAFICA 16

□ Ausente ■ Presente

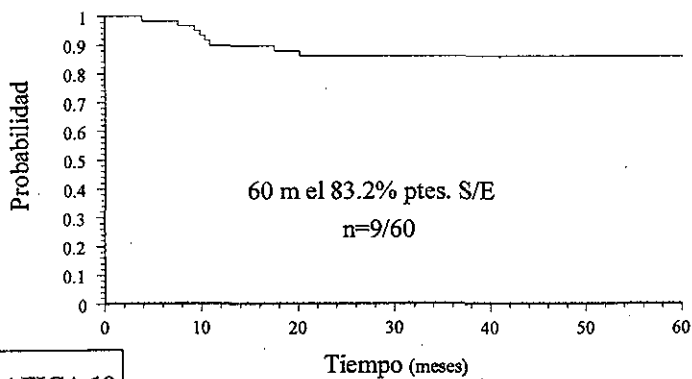
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

*Curva de PLE en pacientes tratados con Qt
por índice pronóstico*



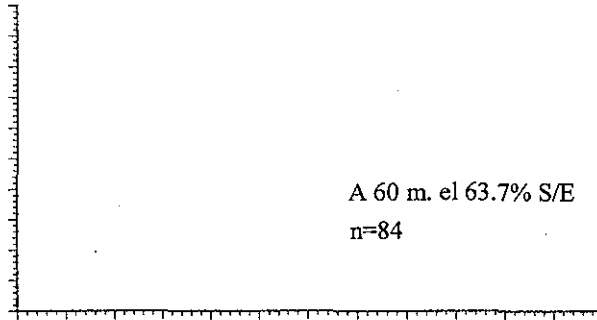
GRAFICA 17

*Curva de PLE en pacientes tratados únicamente
con Qt y respuesta completa*



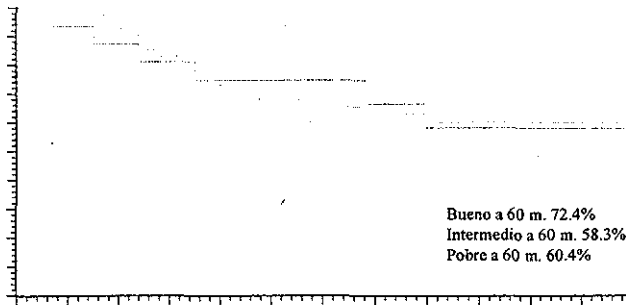
GRAFICA 18

*Curva de PLE en pacientes tratados con Qt
y con resección completa*



GRAFICA 19

*Curva de PLE en pacientes con Qt y Cx
completa por índice pronóstico*



GRAFICA 20

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
AV. SAN FERNANDO No. 22 C.P. 14080
MEXICO, D.F.

02 ABR 2002

SUBDIRECCION DE EDUCACION
MEDICA

