



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

TESIS DE POSGRADO

**“EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE CANCER DE TESTICULO EN ETAPAS I Y II EN
EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO DEL 2004-2009”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD EN**

ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA

DRA. ZAIRA NOELIA MARQUEZ MELGAREJO

TUTOR DE TESIS

DR MARIO ESCOBAR GOMEZ

DR. MIGUEL LAZARO LEON

MÉXICO, DF, 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

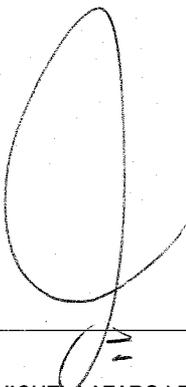


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

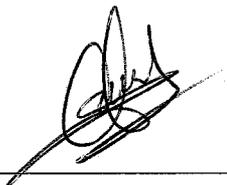
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.



DR MIGUEL LAZARO LEON
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MEDICA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
TITULAR DEL CURSO ONCOLOGÍA MEDICA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



DR MARIO ESCOBAR GOMEZ
MEDICO ADSCRITO SERVICIO ONCOLOGÍA MÉDICA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

TABLA DE CONTENIDOS

1. Dedicatoria	1
2. Resumen	3
3. Introducción	5
4. Planteamiento del Problema	13
5. Marco teórico	14
6. Objetivos	20
7. Material y métodos	21
8. Resultados	22
9. Discusión	25
10. Conclusiones.....	27
11. Anexos	28
12. Referencias bibliográficas	43

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.	Clasificación de los tumores testiculares (OMS)	28
Tabla 2.	Clasificación TNM	29
Tabla 3.	Etapas clínicas	31
Tabla 4.	Características de los pacientes.....	32
Tabla 5.	Tratamiento otorgados a Etapas clínicas I.....	33
Tabla 6.	Numero de tratamientos.....	33
Tabla 7.	Tipo de respuestas.....	33
Tabla 8.	Estado actual.....	34
Tabla 9.	Correlación periodo de vigilancia y variables de control.....	34
Tabla 10.	Vigilancia vs etapa.....	34

Tabla 11. Vigilancia vs S.....	35
Tabla 12. Vigilancia vs no seminoma.....	35
Tabla 13. Vigilancia vs ciclos.....	36
Tabla 14. Vigilancia vs esquema.....	36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Grafica Sobrevida Global.....	37
Figura 2.	Grafica Toxicidad hematológica.....	38
Figura 3.	Grafica Toxicidad Gastrointestinal.....	39
Figura 4.	Grafica vigilancia vs etapa.....	40
Figura 5.	Grafica vigilancia vs S.....	40
Figura 6.	Grafica vigilancia vs no seminoma.....	41
Figura 7.	Grafica Vigilancia vs ciclos.....	41
Figura 8.	Vigilancia vs esquema.....	42

1. DEDICATORIA

A mis padres Matilde y Héctor por haber tenido la sabiduría, paciencia y dedicación de guiarme para tomar el camino correcto y ser el mejor ejemplo de vida.

A mi tía Luz por su esfuerzo incansable y apoyo incondicional el cual me ha permitido llegar a este momento de mi vida.

A mi pequeña Zaira Ixchel, quien ha sido la luz mas grande y principal motivo de mi ser, y quien ha venido a cambiar y darle otro sentido a la vida.

A Roberto porque juntos hemos crecido y superado cada uno de los obstáculos, gracias por darme esperanza, tranquilidad y por todo el apoyo, amor y confianza que me has brindado.

Hermana y sobrinos por el apoyo y cariño brindado y su ayuda en los momentos en que los he necesitado.

Familia Espinosa Martínez gracias por sus muestras de apoyo y aliento en todo momento.

A Sergio Yael agradezco haberte conocido por tu valentía y perseverancia me es motivo de admiración y respeto, “El ángel que viene en nombre de Dios”.

A los médicos adscritos al Servicio de Oncología Médica Dr. Mario Escobar Gómez, Dr. Jesús Serrano Ruiz, Dr. Mario Álvarez Blanco, Dra. Jazmín Figueroa por su confianza, paciencia y disponibilidad para compartir su conocimiento.

Dr. Miguel Lázaro León por haberme brindado su ayuda, confianza y todos los esfuerzos y dedicación vertida en sus médicos residentes.

A mis compañeras Lizeth, Karla y Yareni porque el camino no ha sido fácil y que los esfuerzos y sacrificios realizados por cada una de nosotros en todos los aspectos tenga una pronta y fructífera recompensa.

Y a los que de alguna u otra forma quisieron truncar el camino porque han fortalecido y acrecentado mi alma.

Gracias.

1. RESUMEN

Objetivo: Conocer la respuesta al tratamiento, sobrevida global e índice de recurrencia en los pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Testículo etapas clínicas tempranas (IA, IB, IS, IIA y IIB) y los cuales fueron tratados en el Servicio de Oncología Médica del Hospital General de México **Método:** Se realizó un estudio descriptivo de análisis de sobrevida. Se analizaron todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Testículo en etapas tempranas en el periodo comprendido de enero del 2004 a Junio del 2009 y que fueron tratados en el Hospital General de México. **Resultados:** De los 44 pacientes con etapas tempranas registrados en la base de datos de la unidad de Oncología, se incluyeron 42 pacientes, 95% No seminoma y 5% seminoma, la edad media de 26 años y a los cuales se consideraron candidatos a tratamiento adyuvante 38 pacientes, 4 pacientes se mantuvieron en vigilancia, la distribución por etapas clínicas mostro predominio en etapa IS (n=16 40%) el esquema administrado fue BEP y la media de ciclos administrados por paciente fue de 2.5. Se obtuvieron RC en 95% de los pacientes y RP en 5%, 4 pacientes, 2 en vigilancia y 2 estadios clínico II presentaron recurrencia de la enfermedad a nivel retroperitoneal, la SG a 5 años es del 90% y las toxicidades mas frecuentes fueron Gastrointestinal G1-2 en un 18% en el primer ciclo y Hematológica G 3-4 con un 18% durante el primer ciclo, no se presentaron casos de fiebre neutropenia, y no hubo muertes relacionadas al tratamiento. **Conclusiones:** Los pacientes con Cáncer de Testículo en etapas clínicas tempranas presentan un alto índice de curación tal como se ha reportado en la literatura mayor al 90% así como un periodo libre de enfermedad alto y una bajo porcentaje de índices de recurrencias, el esquema BEP es el esquema de elección y este se puede administrar con bajos porcentajes de toxicidad y efectos adversos, representando una opción segura en este tipo de pacientes.

Palabras clave: Cáncer de Testículo, Seminoma, no seminoma Quimioterapia, Bleomicina, Etoposido, Platino, Etapas clínicas tempranas, periodo libre de enfermedad.

SUMMARY

Objective: To know the answer the treatment, global sobrelife and index of recurrence in the patients with Diagnosis of Cancer of Testicle early clinical stages (IA, IV, is, IIA and IIB) and which were treated in the Service of Medical Oncology of the General Hospital of Mexico **Method:** I am realized a descriptive study of sobrelife analysis. All the files of the patients with diagnosis of Cancer of Testicle in early stages in the period included of January of the 2004 to June of the 2009 were analyzed and that were treated in the General Hospital of Mexico. **Results:** Of the 44 patients with registered early stages in the data base of the unit of Oncology, 42 patients, 95% included themselves Not seminoma and 5% seminoma, the average age of 26 years and to which candidates to adjuvant treatment considered themselves 38 patients, 4 patients stayed in monitoring, the distribution by clinical stages mostro predominance in stage is (n=16 40%) the administered scheme was BEP and the average of cycles administered by patient was of 2.5. RC in 95% of the patients were obtained and RP in 5%, 4 patients presented/displayed recurrence of the disease at retroperitoneal level, the S.A. years is of 90% and the frequent toxicities but were Gastrointestinal G1-2 in a 18% in the first cycle and Hematological G 3-4 with a 18% during the first cycle, cases of fever did not appear neutropenia, and there were deaths no related to the treatment. **Conclusions:** The patients with Cancer of Testicle in early clinical stages present/display a high index of survival as she has reported in greater Literature to 90% as well as a free period of disease high and one under percentage of indices of recurrences, scheme BEP is the election scheme and this it is possible to be administered with low percentage of toxicity and adverse effects, representing a safe option in this type of patients.

Key words: Cancer of Testicle, Seminoma, not seminoma Chemotherapy, Bleomycin, Etoposido, Platinum, early clinical Stages, free period of disease.

2. INTRODUCCION

El cáncer testicular, incluye un grupo muy diverso tanto morfológica, como clínicamente. El tipo de tumor testicular más común es el Tumor de Células Germinales (TCG).¹ De éstos, el 90% se originan en el testículo y el 10% son extragonadales.¹

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Corresponden al 1% de la totalidad de las neoplasias en el varón. Las tasas de incidencia mundial son de 1 a 6 por 100,000 habitantes. 80% de los casos ocurren entre los 15 y los 35 años, siendo la neoplasia más común de éste grupo de edad.¹ Es más frecuente en la raza blanca que en la raza negra.² Pero la incidencia solo ha aumentado de forma exponencial en la población blanca. En afro-americanos, se ha mantenido igual.³

En los Estados Unidos, los costos del tratamiento de cáncer testicular, ascienden a 21.8 millones de dólares, costo que anualmente va creciendo.⁴ Se estimaron 8090 casos nuevos en el 2008 en los Estados Unidos, y debido a los grandes y dramáticos avances en el tratamiento, se esperó una mortalidad de solo 380 de éstos casos.⁵

En Europa, la incidencia de cáncer testicular se ha ido incrementando de un 1 a un 6% por año, pero los índices de mortalidad han disminuido, también atribuido a las mejoras en el tratamiento.⁵

FACTORES DE RIESGO

Existen diversos factores de riesgo para ésta neoplasia, incluyéndose entre los principales: Criptorquidea, carcinoma in situ, cáncer testicular bilateral, historia familiar, infección por VIH, microlitiasis, infertilidad, síndrome de Klinefelter y Peutz Jeghers ⁶.

Criptorquidea

Los TCG's se desarrollan en testículos inguinales en el 2% de los casos. La orquidopexia debe realizarse antes de la pubertad para disminuir el riesgo. En el testículo abdominal, de no ser posible la orquidopexia, se recomienda la orquiectomía.¹

Carcinoma in situ

En el adulto, tanto los tumores seminomatosos como los no seminomatosos, son precedidos por una condición premaligna llamada Neoplasia Intratubular de Células Germinales No Clasificable (NITCGNC) o carcinoma in situ (CIS), ésta fue encontrada en un 0.4 – 1.1% de pacientes sometidos a biopsia testicular debido a infertilidad.⁷ La NITCGNC, se ha encontrado adyacentes a los TCG (excepto en el seminoma espermatocítico) en aproximadamente el 90% de los casos.⁸ También ha sido observada en los grupos de pacientes con riesgo para cáncer testicular, incluyendo pacientes con antecedente de criptorquidea (5%), cáncer testicular previo (5%) e insensibilidad a los andrógenos. Lo anterior, sugiere la posibilidad de un defecto “en campo” en el que los defectos genéticos que desarrollan disfunción gonadal predisponen a malignidad sobre un área amplia.^{7, 8}

Cáncer testicular bilateral

La incidencia de cáncer testicular bilateral es de 1 – 5%. El riesgo acumulado a 15 años de tener una segunda neoplasia testicular es del 1.9%.⁹

Historia Familiar

Del 1 – 3% de los casos, tendrá historia familiar de cáncer testicular. El riesgo relativo de cáncer testicular es elevado si hay un hermano, padre, hijo con el mismo, elevándose de 6 a 10 veces más que cuando éste antecedente no se encuentra presente.¹⁰

VIH

Se ha presentado un incremento en la incidencia de Cáncer testicular en pacientes con VIH, en especial de los tumores seminomatosos. El riesgo relativo para cáncer testicular por tener VIH es de 21 veces mayor para la población VIH negativa.¹¹

Microlitiasis

La relación entre microlitiasis y cáncer testicular es incierta.^{1,12} Se le atribuyó un porcentaje con relativa importancia para tomarla en cuenta como un factor de riesgo para cáncer testicular, sin embargo, con la introducción de los equipos de alta resolución, se determinó que la incidencia de microlitiasis es mayor que lo que se pensaba.¹² En una serie en la que se utilizaron transductores de alta frecuencia, se detectó microlitiasis en 195 de 1079 hombres estudiados (18%); y los tumores testiculares se identificaron solamente en 12 de éstos (6% de los pacientes estudiados y 1.1% del total).^{12,13} Por lo anterior, se recomienda proponer y evaluar, conductas de vigilancia en los pacientes con microlitiasis testicular.¹³

Klinefelter

Atrofia testicular, ausencia de espermatogénesis, habitus eunucoide, ginecomastia. Mayor riesgo de TCG mediastinal.¹

CUADRO CLÍNICO

La presentación patognomónica es masa testicular indolora, que se presenta en los pocos casos.¹ Usualmente, se presentan como un nódulo o aumento de volumen indoloro, siendo detectado por el paciente o por el compañero sexual. Un paciente con atrofia testicular, puede notar crecimiento. De un 30 a 40% de los casos presentan dolor difuso o sensación de peso en el abdomen inferior, región perianal o escroto. El dolor agudo, se presenta en un 10% de los casos.¹⁴

Se puede presentar ginecomastia en el 5% de los casos. Ésta es asociada a la producción de HGC y se presenta en el coriocarcinoma o cuando hay células trofoblástica en el tumor.¹⁴

La exploración física, debe incluir a ambos testículos. Es preferible iniciar con el testículo no afectado. Palpar ambos, sujetándolos entre el pulgar y el 2º y 3º dedo de la misma mano, evaluar, la consistencia, su movilidad en la bolsa escrotal, las características de la bolsa, y la relación del testículo con el epidídimo.

Habitualmente, se presentan como pacientes multitratados de epididimitis y/o orquitis, que posteriormente, al ser estudiados, se detecta por Ultrasonido (USG) testicular. En el USG, el tumor es intratesticular y produce masas hipoecoicas. Hay una pobre relación entre la microlitiasis por USG y TCG. Pero si la microlitiasis es bilateral en un paciente con poca fertilidad, deberá pensarse en TCG in situ.¹ En estos casos, se recomienda autoexploración frecuente.

La enfermedad metastásica, se puede presentar como: Tumoración cervical (supraclavicular); tos o disnea (pulmonar); anorexia, náusea o vómito (tumor retroduodenal); dolor lumbar (tumor retroperitoneal que envuelve el psoas o nervios periféricos); dolor óseo (metástasis óseas); síntomas de SNC o SNP (metástasis en médula espinal o cerebrales); edema unilateral o bilateral de miembros pélvicos (tumor que invade cava o trombosis).¹⁴ Las metástasis intraoculares en 4% de los pacientes terminales.

El diagnóstico diferencial, incluye: Torsión testicular, epididimitis, orquiepididimitis principalmente. Otros problemas menos comunes, son hidrocele, varicocele, hernia, hematoma, espermatocele o goma sifilítico (muy raro).

DIAGNÓSTICO

El abordaje paraclínico de los tumores testiculares, debe incluir de inicio: Telerradiografía de tórax, marcadores tumorales (DHL, AFP, HGC). Realizar Orquiectomía radical y en muy pocas ocasiones disección linfática del retroperitoneo (sobre todo cuando es la manifestación inicial). Se deberá considerar previo al tratamiento la criopreservación del esperma.¹⁴

El diagnóstico definitivo será mediante una Orquiectomía radical inguinal. Ésta deberá de realizarse con ligadura alta del cordón espermático a nivel del anillo inguinal profundo; lo anterior, para minimizar recurrencia local y diseminación linfática.¹ Los tumores extragonadales (10% de los casos), habitualmente se localizan en retroperitoneo y en mediastino. Los tumores pineales, que ocurren habitualmente en niños, son TCG's. Éstos últimos, tienden a dar metástasis intradurales. De una forma muy poco habitual, pueden localizarse en el sacro, tiroides, senos paranasales y tejidos blandos de cabeza y cuello. Todas las presentaciones extragonadales, requieren de la realización de un USG testicular.¹

La TAC de tórax, se solicitará cuando existan lesiones sospechosas en la radiografía de tórax, o bien de inicio cuando exista sospecha clínica de enfermedad metastásica en tórax. La RMN no ofrece mayores beneficios que la TAC.

Las metástasis regionales que aparecen de inicio, son las retroperitoneales. Por lo anterior, de inicio, está justificado la realización de una TAC abdominopélvica de alta resolución. El empleo de la TAC de SNC solo se justifica si el paciente presenta sintomatología neurológica y nunca de primera instancia.

HISTOLOGÍA

El TCG, se clasifica en dos grandes subgrupos: Seminoma y No seminoma. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es el sistema más utilizado en Norteamérica y Europa (Tabla 1).

Carcinoma In Situ

La neoplasia intratubular de células germinales (NITCG) precede al TCG en todos los casos en el adulto.¹ Precediendo al seminoma o a los no seminomatosos, son citológicamente idénticos. El tiempo promedio en que se realizará invasivo es de 5 años. Se presenta en el 0.5% de los pacientes con problemas de fertilidad y en el 2 – 5% de los pacientes con criptorquidea.¹

Seminoma

Representa el 50% de los TCG, se presenta en la 4ª década de la vida. Puede contener células trofoblásticas gigantes capaces de producir Hormona Gonadotropina Coriónica (HGC) en una minoría de casos¹. Se dividen en tres grandes grupos: clásico, anaplásico y espermatocítico. El seminoma anaplásico, es un término usado cuando hay tres o más figuras mitóticas en un campo clínico y no hay importancia clínica. El seminoma espermatocítico es una variedad rara que se ve en ancianos.

Tumores de Células Germinales No Seminomatosos (TCGNS)

Los TCGNS comprenden el 50% de todos los TCG y se presentan con frecuencia en la 3ª década de la vida. La mayoría son tumores germinales mixtos. Pueden tener un componente seminomatoso, pero la presencia de TCGNS determinará el pronóstico y el tratamiento.¹

Carcinoma Embrionario

Es el tipo celular más indiferenciado. La necrosis tumoral y la hemorragia ocurren con frecuencia.¹

Coriocarcinoma

Comprende células del citotrofoblasto y del sincitiotrofoblasto. Si faltan las células del citotrofoblasto, el diagnóstico de Coriocarcinoma no puede ser realizado. Usualmente se presenta con diseminación hematogena y niveles altos de HGC. La hemorragia puede ocurrir y puede resultar en una complicación grave si ocurre en un sitio metastásico.¹ En un tumor mixto, la presencia de coriocarcinoma no tiene significancia pronóstica.

Tumor del Saco de Yolk

O tumor de senos endodérmicos. Mimetiza el saco de Yolk del embrión. Produce α – feto proteína (AFP) y puede ser confundido con una forma glandular del carcinoma embrionario.

Se asocia a los cuerpos de Schiller – Duval.¹ Como histología pura en el testículo del adulto, es rara, pero es frecuente en las masas mediastinales.

Teratoma

Compuesto de tipos celulares de dos o más líneas celulares (ectodermo, endodermo o mesodermo) y es derivado de un precursor totipotencial.¹ En un varón maduro, éste tumor, ya sea maduro o inmaduro, debe ser considerado maligno. El teratoma maduro, deriva de células diferenciadas, que pueden ser cartílago, epitelio glandular o tejido neural. El teratoma inmaduro es un tumor con diferenciación somática parcial. Ambos, son histológicamente benignos. El teratoma con transformación maligna es una forma de teratoma en la cual un componente maduro o inmaduro, semeja un No – TCG. Estos tumores malignos incluyen leucemia no linfocítica, sarcomas, carcinomas o tumores neuroectodérmicos.

Tumores de tejido hematopoyético

Los tumores no germinales más comunes del testículo son los linfomas. Ocurren entre los 60 y 80 años. Habitualmente son bilaterales, y aunque la masa testicular puede ser el debut clínico, ésta puede ser una manifestación ya de enfermedad avanzada. Histológicamente, hay infiltración de los túbulos seminíferos de células B pobremente diferenciadas, pero no destruyen por completo la arquitectura tubular.¹⁷

ETAPIFICACIÓN

Una amplia evaluación, es requerida para definir la extensión de la enfermedad y dar un adecuado tratamiento. Esto incluye: Patología, examen físico, estudios radiológicos y determinaciones séricas de AFP, HGC, y DHL.¹

Consideraciones anatómicas

La ruta inicial de diseminación es hacia los ganglios retroperitoneales. Muchos ganglios linfáticos van del mediastino testicular y acompañan los vasos gonadales en el cordón espermático. Donde los vasos espermáticos cruzan ventralmente al uréter, hay drenaje linfático hacia la cadena retroperitoneal.¹ El drenaje linfático es hacia los ganglios retroperitoneales, que pueden ser preaórticos o paraaórticos, interaortocavales, precavales o paracavales y retrocavales. Pueden alojarse también en los inguinales, iliacos comunes e iliacos externos, éstos últimos, por lo general en tumores muy voluminosos con diseminación retrógrada. Si se realizó algún procedimiento transescrotal, las metástasis pélvicas e inguinales son más comunes. La linfadenopatía paraaórtica en un tumor derecho es considerada contralateral y ésta es más común en los tumores del lado derecho. Del retroperitoneo, puede irse por la cisterna a los troncos lumbares y a través del conducto torácico a mediastino y supraclavicular izquierdo.

Estudios de imagen

Tomografía Axial Computarizada (TAC). Es usada para evaluar actividad tumoral por arriba y por abajo del diafragma. Se utiliza contraste oral e intravenoso para determinar linfadenopatía en el retroperitoneo.

Resonancia Magnética (RM). Provee información preoperatoria en relación a la anatomía vascular. Ésta puede detectar TCG viable posterior a la QT. Pero por lo general, no está indicada.

Tomografía por emisión de positrones (PET). Solo es útil para detectar seminoma viable en pacientes con masas mayores de 3 cms de diámetro después de quimioterapia.¹

Marcadores tumorales

AFP. La concentración normal es de 10 ng/ml. Aproximadamente 10 – 20% de etapas I, 20 – 40% de etapas II y 40 – 60% de etapas III de los TCGNS elevarán AFP. Nunca se elevará en seminoma puros. Su vida media es de 5 a 7 días.

HCG. Producida por el sincitiotrofoblasto. La vida media es de 18 a 36 horas. 10 – 20% de las etapas I, 20 – 30% de etapas II y 40% en etapas avanzadas de TCGNS, elevarán éste marcador.¹ 15 – 20% de los pacientes con seminoma puros la elevarán. Puede haber falsos positivos por reacciones cruzadas de la prueba con hormona luteinizante o en casos de hipogonadismo inducido o por producción pituitaria de HGC.

DHL. Proporciona datos de carga tumoral, tasa de crecimiento y proliferación celular. Se eleva en el 60% de los pacientes con TCGNS avanzado y en el 80% de los seminomas avanzados.¹

CLASIFICACIONES POR ETAPAS

En la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC), a groso modo.¹⁹ La etapa I es enfermedad confinada al testículo, la etapa II es limitada al retroperitoneo y la etapa III se refiere a enfermedad en ganglios pélvicos, iliacos externos, supradiaphragmáticos, pulmón, vísceras o marcadores tumorales muy elevados (Tabla 2)

Las etapas clínicas se determinarán posteriores a la evaluación de las características del tumor, de los ganglios, la existencia y localización de las metástasis y de los marcadores tumorales (Tabla 3)

Se presenta el siguiente trabajo para analizar la respuesta al tratamiento, sobrevida global así como índices de recurrencia y periodos libres de enfermedad y toxicidades

relacionadas al tratamiento en los pacientes con diagnostico de Tumor testicular estadificados como enfermedad temprana (Etapas I y II) tratados en el Hospital General de México del periodo 2004 al 2009.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de testículo representa una patología frecuente en los varones a pesar de solo representar el 1% del total de los cánceres. Actualmente mediante el tratamiento multidisciplinario y los avances en el tratamiento de quimioterapia, la patología se considera una entidad con altas posibilidades de curación.

Se reportan en la literatura índices de supervivencia en un periodo de 5 años hasta de un 90% para etapas clínicas tempranas y localmente avanzadas de un 50-80%

Para nuestro servicio es importante determinar en este tipo de pacientes la supervivencia global en un período de 5 años, intervalo libre de progresión, porcentajes de recurrencia y toxicidades asociadas al tipo de tratamiento y comparar nuestros resultados con los ya establecidos en la literatura.

1. MARCO TEORICO

MANEJO DE LOS TUMORES TESTICULARES

Existen dos grandes grupos histológicos con diferente comportamiento clínico y manejo terapéutico: los tumores de células germinales seminomatosos (TCGS) y los denominados tumores de células germinales no seminomatosos (TCGNS). Con la introducción de esquemas de quimioterapia basados en cisplatino y un perfeccionamiento en las técnicas quirúrgicas, los TCGS se han convertido en un modelo de neoplasia curable. Más del 90% de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad alcanzan la curación y la supervivencia global a los 5 años está entorno al 95% (22,23)

Se deben considerar por separado los dos grupos histológicos. Si se trata de un tumor mixto, siempre prevalece el componente no seminomatoso a la hora de decidir el tratamiento. Globalmente los TCGS tienen una mayor radio-sensibilidad, por lo que la radioterapia será un elemento básico en el manejo de sus estadios iniciales. Los TCGNS, por el contrario, responden irregularmente al tratamiento radioterápico y suelen tener un curso más agresivo con mayor capacidad metastásica, siendo la cirugía y la quimioterapia armas fundamentales en su tratamiento. A continuación se exponen las indicaciones de tratamiento para cada histología por estadios.

ESTADIO I

SEMINOMA

Cerca del 15-20% de los pacientes con Seminoma estadio Clínico I tienen enfermedad metastásica sublinica usualmente en retroperitoneo. La Orquiectomia sola tiene altas posibilidades de recurrencia (24).

Diversos estudios aleatorizados han sido realizados en la última década. El estudio mas grande ha sido realizado en Canadá e incluye a mas de 1500 pacientes (25) este meta análisis basado en 4 estudios demostró un un periodo libre de enfermedad del 82.3%. La serie realizada en el Princess Margaret Hospital en 1599 pacientes demostró un porcentaje de recaída del 16.8%. El porcentaje actual de recaída es del 15-20% a 5 años y el mayor porcentaje de recaídas se encuentran en los ganglios linfáticos infradiafragmaticos (26). La Quimioterapia según la clasificación de IGCCCG es un tratamiento posible para los pacientes con recaída que se encontraban en vigilancia. Sin embargo en el 70% de los pacientes solo es conveniente el tratamiento con Radioterapia debido al bajo volumen tumoral al momento de la recurrencia. Solo el 20% de estos paciente recurren después de la Radioterapia de Salvamento y se

requiere quimioterapia de salvamento. La sobrevida reportada para los pacientes con Seminoma en Etapa I es del 97-100% (27,28).

La desventaja principal de la vigilancia es la necesidad de evaluación mas repetidas. El 20% de las recurrencias ocurre 4 años posterior a la Orquiectomia (27).

Se dispone de las siguientes opciones terapéuticas, cuyos resultados son similares con tasas de curación próximas al 95%:

OBSERVACIÓN

Tras la Orquiectomia, el paciente pasa a realizar un seguimiento con determinación periódica de marcadores tumorales y pruebas de imagen. Se considera uno de los estándares de tratamiento en EU y Canadá. Esta opción se sustenta en los resultados de múltiples series clínicas con más de 900 pacientes manejados de forma conservadora (29,30). La tasa global de recurrencia se estima en un 15%-20, ocurriendo en la mayor parte de los casos, en los primeros 6-12 meses. Los pacientes que recurren son rescatados, en su mayoría, con tratamiento con quimioterapia o radioterapia. Se requiere un seguimiento prolongado, puesto que hasta un 15-20% de las recaídas suceden más allá de los dos años. Aún no se ha conseguido identificar factores pronósticos, clínicos, histológicos o moleculares que discriminen pacientes con mayor riesgo de recaída que pudieran ser candidatos a un tratamiento más agresivo. Sin embargo se ha establecido que el tamaño del tumor primario (mayor de 4cm) y la invasión a la rete testis se establecen como factor de riesgo de recurrencia (1,31).

RADIOTERAPIA ADYUVANTE

Orquiectomia por vía inguinal seguido de radioterapia sobre ganglios paraaórticos excluyendo los pélvicos ipsi-laterales. Se considera el tratamiento estándar en EU. Esta opción se basa en los resultados de estudios que han mostrado que a pesar de un CT abdominopélvico normal, alrededor de un 15% de los pacientes tendrán enfermedad microscópica retroperitoneal que podría curarse con radiación (32,33). Las dosis recomendadas basándose en un reciente estudio demostraron que 30 o 20Gy son equivalentes (34). La radiación de campos limitados ha mostrado resultados idénticos en términos de supervivencia con menor toxicidad, que la radiación pélvica. Tras completar el tratamiento, el riesgo de recaída en el área retroperitoneal es inferior al 3-4%. El tratamiento radioterapéutico, se asocia con toxicidad aguda gastrointestinal leve moderada y conlleva asimismo un riesgo de toxicidad a largo plazo en forma de segundas neoplasias tras largos periodos de latencia e infertilidad (35).

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Tras la cirugía testicular, el paciente recibe uno o dos ciclos de quimioterapia con compuestos derivados del platino, como agente único o en combinación. Distintos esquemas han sido evaluados, destacando la experiencia con Carboplatino, administrado como agente único a dosis de 400 mg/m² cada 21 días, durante dos ciclos o AUC 7 uno o dos ciclos. Si bien se trata de resultados “poco maduros”, los datos preliminares de las distintas series son bastante prometedores, pudiendo constituir una buena alternativa para aquellos pacientes con algunos marcadores de riesgo, que quieran evitar la morbilidad asociada a la radioterapia o que no vayan a cumplir adecuadamente un programa de seguimiento estrecho(36,37).

ESTADIOS IIA - IIB

El tratamiento estándar de los seminomas con afectación ganglionar retroperitoneal menor de 5 cm. (IIa y IIb) es la radiación de los ganglios retroperitoneales y los pélvicos ipsi-laterales (“dog-leg portal”), empleando dosis de 30 Gy (Estadio IIa) y 36 Gy (Estadio IIb). Es el tratamiento estándar en EU y en Europa. La tasa de recaídas está entre un 3-15% y la mayor parte de los casos son rescatables con quimioterapia (38). En caso de comorbilidad abdominal significativa o presencia de riñón en herradura se desestimará el tratamiento radioterapéutico, administrándose quimioterapia para enfermedad avanzada de buen pronóstico.

NO SEMINOMA

ESTADIOS IA Y IB

Los TCGNS en estadios tempranos presentan unas tasas de curabilidad superiores al 95%. Existen diversas opciones de tratamiento con resultados similares. A la hora de diseñar la estrategia terapéutica se estratificará a los pacientes en IA o IB en función de la presencia o no de características histológicas específicas o invasión linfvascular. La radioterapia no juega un papel importante en este tipo de tumores (1).

ESTADIO IA (T1NOMO)

Las opciones de tratamiento que se plantean son:

- a) Observación. El paciente tras la cirugía testicular, pasará a controles periódicos, con determinación de marcadores y realización de estudios de imagen. Es el tratamiento estándar en Europa. La tasa de recaídas de este

grupo de pacientes está alrededor del 15-20%. La mayor parte se localizan en el retroperitoneo y son rescatables con quimioterapia.

b) LNRP. Orquiectomía inguinal seguida de linfadenectomía retroperitoneal “nerve sparing” (39,40). Tras la cirugía, si no hay ganglios afectados, se pasará a controles periódicos y si existiera afectación nodal se manejará como un estadio II

c) Quimioterapia Adyuvante. Administración de dos ciclos de quimioterapia según el esquema BEP. Es una opción defendida en el consenso Europeo en caso de que el paciente no acepte el seguimiento y se desestime la cirugía (41,42).

ESTADIO IB (T2-3-4NOMO)

La presencia de invasión linfática/vascular (T2), la afectación del cordón espermático (T3) y/o del escroto (T4) son factores que aumentan el riesgo de afectación nodal retroperitoneal a valores próximos al 50%. En este supuesto podría justificarse una actitud más agresiva (LNRP o quimioterapia) dada la alta probabilidad de recaída retroperitoneal. Aun así, determinados grupos defienden la opción de observación argumentando que un 50% de los pacientes recibirían tratamiento innecesariamente si se tratara a todos los pacientes.

ESTADIO IS (T1-2-3-4 NOMO S1-2-3)

Aquellos pacientes con persistencia de marcadores elevados tras la Orquiectomía, aun sin evidencia de enfermedad radiológica se tratarán como enfermedad avanzada de buen pronóstico, recibiendo 3 ciclos de BEP ó 4 de EP (43,44).

ESTADIOS IIA Y IIB

En el tratamiento de los TCGNS con afectación retroperitoneal (estadios IIA-IIB) se considerarán globalmente dos estrategias. Cirugía (LNRP) cuando se trata de afectación nodal de pequeño volumen, en pacientes asintomáticos y con marcadores negativos, y quimioterapia cuando los pacientes presentan mayor volumen de enfermedad y/o marcadores positivos.

ESTADIO IIA (N1) CON MARCADORES NEGATIVOS

Dos opciones

1.- LNRP como tratamiento primario y valorando la necesidad de tratamiento adyuvante posterior en función del estadio patológico. Si pN1: observación, si pN2: tratamiento adyuvante (EPx2 ó BEPx2), si pN3: tratamiento como enfermedad diseminada de buen pronóstico (BEPx3 ó EPx4).

2.- Quimioterapia (EPx4 ó BEPx3) y valorar posterior LNRP si existe enfermedad residual.

ESTADIO IIA (N1) MARCADORES POSITIVOS SIN DESCENSO TRAS ORQUIECTOMÍA (S1-2-3)

Tratamiento como enfermedad diseminada de buen pronóstico (BEPx3 ó EPx4) y valorar la necesidad de cirugía de enfermedad residual.

ESTADIO IIB (N2) MARCADORES NEGATIVOS

En los estadios IIB con marcadores negativos se pueden considerar dos opciones:

1.- Quimioterapia: (EPx4 ó BEPx3) y valorar posterior LNRP si masa residual. Opción preferida si la afectación nodal es multifocal y se encuentra fuera de las localizaciones típicas del drenaje linfático del testículo. Es el estándar de tratamiento en Europa.

2.- LNRP como tratamiento primario y valorar necesidad de tratamiento adyuvante posterior en función del estadio patológico como se ha referido con anterioridad. Esta opción se prefiere para aquellos pacientes cuya afectación ganglionar es accesible quirúrgicamente y se encuentra dentro de las áreas de drenajes características. No se contempla en el consenso europeo.

ESTADIO IIB (N2) MARCADORES POSITIVOS SIN DESCENSO TRAS ORQUIECTOMÍA

Tratamiento como enfermedad diseminada de buen pronóstico (BEPx3 ó EPx4), considerando la posterior resección de enfermedad residual si existiera (48).

Todos los tratamientos establecidos en esta patología con lleva efectos tóxicos. Dentro de estos efectos adversos observamos náuseas, vómito, nefrotóxicidad,

mielosupresión, neuropatía periférica, toxicidad pulmonar, vascular, segundas neoplasias.

Otra toxicidad importante es la infertilidad secundaria, se reporta que una gran cantidad de pacientes es infértil o subfertil al momento del diagnóstico, el porcentaje varía de 12-13%; la espermetogénesis se encuentra reducida y hormonas como FSH se encuentran elevadas (1).

1. OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

- Determinar el porcentaje de respuesta al tratamiento establecido así como sobrevida global en los pacientes con cáncer de testículo en etapas clínicas tempranas en los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Testículo etapas clínicas IA,IB,IS IIA y IIB tratados en la Unidad de Oncología Médica del Hospital General de México en un periodo de 5 años.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar el índice de recurrencia de los pacientes con cáncer de testículo en etapas clínicas tempranas.
- Determinar los factores de riesgo que afecten la sobrevida global, intervalo libre de enfermedad, porcentaje de respuestas y recurrencia.
- Determinar datos de toxicidad relacionados con el tratamiento.

1. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y de análisis de supervivencia en el cual se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Testículo en etapa clínica temprana (IA, IB, IS, IIA y IIB) y quienes recibieron atención médica en la Unidad de Oncología del Hospital General de México en un periodo comprendido de 5 años del 1 de enero del 2004 a Julio del 2009. Se incluyeron 44 pacientes con diagnóstico de Cáncer de testículo en etapas tempranas, sin embargo 2 expedientes no se localizaron en el archivo clínico incluyéndose de manera final un total de 42 pacientes (n=42), se incluyeron diversas variables y se realizó un estudio descriptivo de estas así como prueba de chi cuadrada para determinar supervivencia global, recurrencias y análisis de correlación de factores que afectan la supervivencia global.

RESULTADOS

Al analizar cada uno de los datos encontramos que 5% de los pacientes (n=2) pertenecían al grupo de Seminoma y 95% (n=40) se encontraban en el grupo de tumores germinales mixtos. La edad de los pacientes oscilaba de 17-61 años con una media de 26 años. 100% de los pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico a base de Orquiectomía radical y enviándose a valorar por el servicio de Oncología Medica para determinar tratamiento adyuvante.

De acuerdo a la distribución por etapa clínica los pacientes con histopatología tipo seminoma se encontraban distribuidos en etapa clínica IB y IIA respectivamente, y de acuerdo a la etapa clínica encontramos un predominio de la etapa clínica IS con 16 pacientes (Tabla 4).

Referente al tratamiento establecido encontramos que los pacientes en EC I (n=34) (IA,IB,IS) el 88.2% (n=30) fueron candidatos a recibir manejo a base de quimioterapia y considerándose como criterios para recibir este tratamiento los factores pronósticos ya establecidos como son invasión linfovascular, predominio del 30% de carcinoma embrionario o tumor mayor de 4cm en caso de histología tipo seminoma; 11.8% (n=4) no contaba con ninguno de estos factores como los son invasión linfovascular, predominio de carcinoma embrionario por lo que solo se mantuvieron bajo vigilancia clínica (Tabla 5)

Los pacientes con EC II (n=8) el 100% recibieron manejo a base de quimioterapia con esquema BEP de primera línea.

La tabla 6 resume el numero de tratamientos otorgados (media 2.5 ciclos)

Fueron evaluadas las respuestas de acuerdo al RECIST con marcadores tumorales, TAC abdomen-pelvis y Radiografía de Tórax encontrándose que 36 pacientes (95%) presentaron respuestas completas al encontrarse los estudios realizados negativos , 2 pacientes presentaban por tomografía ganglios retroperitoneales < 2cm (iniciales 5 cm) el resto de los estudios fueron negativos, por lo que se consideraron respuestas parciales, se evaluaron por el servicio quirúrgico decidiéndose dejar en vigilancia (Tabla 7) .

RECURRENCIAS

Se encontró que 4 pacientes (10%) presentaron recurrencias tanto por marcador tumoral como por estudio tomográfico, el sitio de localización de la recurrencia fue a nivel de retroperitoneo. De acuerdo a la etapa clínica 2 pacientes se estadificaron como EC I y se habían mantenido en vigilancia el tiempo de la progresión fue a los 19 y 33 meses respectivamente, 1 paciente abandonó tratamiento y se inició en 1 paciente quimioterapia a base de esquema BEP otorgándose 3 ciclos presentando respuesta completa al concluir el tratamiento. En EC II 1 paciente presentó recurrencia de la enfermedad con ILE de 13 meses fue sometido a disección retroperitoneal presentando tumoración de 7x7cm histología Teratoma maduro, recibió 4 ciclos de esquema de salvamento VIP obteniendo respuesta completa y manteniéndose en vigilancia, 1 paciente presentó recurrencia a los 5 meses del último tratamiento se encuentra en tratamiento con esquema de salvamento a base de VIP en su 2do ciclo.

SOBREVIDA GLOBAL

A 5 años de seguimiento tenemos que el 90% (n=38) de nuestra población se encuentra vivo mientras que el 10% (n=4) se desconoce su estado debido a que abandonaron tratamiento 3 pacientes al concluir esquema de primera línea, sin datos de enfermedad y uno posterior a la recurrencia (Gráfica 1).

TOXICIDADES

Las principales toxicidades que se presentaron en los pacientes que recibieron manejo a base de quimioterapia fue la toxicidad hematológica G3-4 durante el primer ciclo en 7 pacientes (18.5%) disminuyendo a 5 pacientes durante el segundo tratamiento (13%) y presentando solo 1 paciente durante el 3er y 4to ciclo (2.5%) (Gráfica 2). La toxicidad por náusea y vómito que presentaron fue G1-2 en 7 pacientes (18.5%) durante el 1er y 2do tratamiento siendo nula en el 3er y 4to ciclo secundario al mejor control con antieméticos (Gráfica 3).

Se presentaron datos de disminución del filtrado glomerular en 4 pacientes (10%) a menos de 50ml/min, recuperando la función en controles posteriores.

No se presentó ninguna Neutropenia febril durante la administración del tratamiento y no se tuvieron muertes relacionadas al tratamiento.

El estado actual de los pacientes se presenta en la tabla 8.

Se realizó un análisis de correlación de las diferentes características de la población, cuando se le relaciona con la probabilidad de vivir largo tiempo como son edad, etapa clínica, S, Tumor no seminomatoso, esquema y ciclo y correlacionarlos con la supervivencia, sin poder encontrar que alguno de ellos impactara en la supervivencia, ya que como se ve la gran mayoría tuvo respuesta completa y esta viva a 5 años. (Tabla 9,10,11,12,13,14).

9. DISCUSION

Consideramos que la etapa clínica y los factores relacionados al tumor y el empleo de esquemas basados en cisplatino, pueden representar los principales determinantes que afectan la sobrevida global, periodo libre de enfermedad, porcentaje de respuestas e índices de recurrencias en los pacientes con cáncer testicular etapas I.

En la actualidad los avances en el campo de la oncología y el incremento en la realización de ensayos clínicos han permitido aumentar el porcentaje de respuestas completas y parciales en los pacientes con cáncer testicular que requieren manejo mediante quimioterapia. En 1960 se presentó el primer gran avance en el manejo con quimioterapia de los tumores testiculares con la combinación de Actinomicina D, Clorambucilo y Metotrexate, obteniéndose 50% de respuestas completas en estos pacientes (49). En la misma década la Mitramicina y Vinblastina fueron capaces de obtener los mismos resultados terapéuticos (50,51). Durante 1970 la inclusión de nuevas terapias antineoplásicas fueron desarrolladas demostrándose la importancia de la Bleomicina en el tratamiento de los tumores germinales testiculares (52). El mayor avance en la terapéutica de estas neoplasias se dio al conocerse la actividad del Cis-diaminodicloroplatino (CDDP). El platino representó el primer metal pesado que sería usado en lo subsecuente en el tratamiento (53). Entre 1970 y 1980 el desarrollo de las quimioterapias basadas en cisplatino mostró considerables avances en el tratamiento de los tumores testiculares de células germinales incrementando el porcentaje de respuestas obtenidas las cuales oscilaban entre 60-70%. A raíz de los excelentes resultados actualmente la quimioterapia es usada para las etapas clínicas I, IIA y IIB como otra opción terapéutica al obtenerse mediante estudios aleatorizados índices de respuestas hasta de un 90-95% en etapas tempranas. (54).

El implementar tratamiento adyuvante u observación en las etapas clínicas I será determinado por la presencia o no de factores de recidiva, de acuerdo para cada uno de los dos grandes grupos. Sturgeon reportó una serie clínica que incluyó más de 900 pacientes que se mantuvieron en observación, la presencia de recurrencias fue del 15% (55). Von Der Masse en el estudio DATECA realizado en seminoma EC I determinó que el tamaño del tumor era un factor de riesgo asociado a la recurrencia, representando el primer trabajo que demostró dicha asociación (56). En etapas clínicas II Fossa reportó las tasas de recurrencia

y toxicidad en un ensayo aleatorizado de comparación de radioterapia paraaórtica sola, versus radioterapia paraaórtica más un campo ganglionar linfático, ilíaco ipsilateral. Las tasas de supervivencia sin recaída a 3 años fueron virtualmente idénticas (96% versus 96.6%), como lo fueron las tasas de sobrevida global (99.3% versus 100%). Warde refiere que en los pacientes con seminoma en etapa clínica I la tasa de sobrevida actual a 5 años en general es de 97% y la sobrevida de causa específica es de 99.5% (59). En etapas II se reportan sobrevidas globales de 90% posterior a RT y en pacientes con tumores >5cm las tasas se encuentran en un 70% con índices de recaídas del 20-30% (61)

En histologías no seminomatosas se consideran la invasión linfovascular y el predominio de carcinoembrionario como factores de recidiva. Cullen reporto en 114 pacientes con factores de recidiva que tras a la aplicación de dos ciclos de BEP la sobrevida libre de recurrencia a 2 años era del 98% (58). Los índices de recidiva después de la quimioterapia son de menores de 5%, en comparación con alrededor de 50% en las series de pacientes de alto riesgo seguidos sin quimioterapia adyuvante (59). Pont establece para los pacientes con histologías mixtas que las tasas de sobrevida global son mayores al 95% (60). Estos datos concuerdan ampliamente con lo observado en nuestra revisión, justificándose la terapéutica empleada en los pacientes EC I y que presentaban factores de recurrencia el empleo de 2 ciclos de BEP y que hasta la fecha no han presentado recurrencias. Swanson determino que las recurrencias en EC II van de un 20-30% con sobrevidas globales del 85-90% (61). En nuestra revisión encontramos que un 10% de la población (n=4) presento recurrencia de la enfermedad 2 en EC I y 2 en EC II considerando que en esta población los índices de recurrencias fueron menores a los reportados en la literatura, la sobrevida global es del 90% ajustándose y manteniéndose dentro del rango de lo ya reportado.

9. CONCLUSIONES

Los tumores testiculares hoy día representan el mejor ejemplo de una patología con altas tasas de curación. De acuerdo a los datos obtenidos en nuestro estudio podemos concluir:

- Los pacientes con etapa clínica temprana manejados en el Hospital General de México presentan altas tasas de supervivencia global a 5 años, determinada en 90%, al igual que los porcentajes reportados en la literatura.
- El esquema de primera elección para el tratamiento con quimioterapia lo representa el esquema BEP el cual fue administrado a en 97.5% de la población candidata al tratamiento adyuvante y obteniéndose respuestas completas de la patología en un 95% y respuestas parciales del 5% representando este esquema la primera línea de tratamiento, la media de ciclos administrados fue de 2.5 ciclos
- Las toxicidades encontradas principalmente fueron gastrointestinales y hematológica. En grado 1-2 y 3-4 respectivamente las cuales se presentaron con mayor frecuencia entre el primer y segundo ciclo, y disminuyendo en los ciclos subsecuentes
- No se presentó ninguna muerte asociada al tratamiento

9. ANEXOS

Tabla 1, Clasificación tumores testiculares OMS

Clasificación de los Tumores Testiculares (OMS)
Tumores de Células Germinales
Seminoma
Clásico (típico)
Anaplásico
Espermatocítico
Carcinoma Embrionario
Teratoma
Maduro
Inmaduro
Maduro o Inmaduro con transformación maligna
Coriocarcinoma
Tumor del saco de Yolk (Tumor de senos endodérmicos)
Tumor Germinal Mixto
Tumor de los cordones sexuales
Tumor de células de Sertoli
Tumor de células de Leydig
Tumor de las células de la granulosa
Tumores con elementos de estroma gonadal y de células germinales
Gonadoblastoma
Tumores anexiales y paratesticulares
Adenocarcinomas del rete testis
Mesotelioma
Miscelánea
Tumor carcinoide
Linfoma
Quistes

Tabla 2. Clasificación AJCC TNM

AJCC (TNM)	
Categoría TNM	Descripción
Tumor Primario	
Ptx	No es posible demostrar el tumor primario. Si no se ha realizado Orquiectomía, usar TX
pT0	Sin evidencia de tumor primario
PTis	NITCG
pT1	Tumor limitado al testículo y epidídimo sin invasión vascular/linfática. Puede invadir la albugínea, pero no la túnica vaginalis
pT2	Tumor limitado al testículo y epidídimo con invasión vascular/linfática. Invade la albugínea y la túnica vaginalis
pT3	El tumor invade el cordón espermático con o sin invasión vascular/linfática.
pT4	El tumor invade el escroto con o sin invasión vascular/linfática.
Ganglios linfáticos regionales clínicos	
NX	No se pueden evaluar los ganglios regionales
N0	No hay ganglios regionales afectados
N1	Masa ganglionar de 2 cms o menos; o múltiples, pero ninguna mayor de 2 cms
N2	Masa ganglionar de 2 a 5 cms; o múltiples, pero todas mayores a 2 cms y ninguna mayor de 5 cms
N3	Masa ganglionar de 5 cms o más
Ganglios linfáticos regionales patológicos	
NX	No se pueden evaluar los ganglios regionales
pN0	No hay ganglios regionales afectados
pN1	Masa ganglionar de 2 cms o menos; o múltiples, pero ninguna mayor de 2 cms
pN2	Masa ganglionar de 2 a 5 cms; o múltiples, pero todas mayores a 2 cms y ninguna mayor de 5 cms
pN3	Masa ganglionar de 5 cms o más
Metástasis a distancia	
MX	No es posible evaluar metástasis a distancia
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Ganglios no regionales afectados o metástasis pulmonares
M1b	Metástasis por fuera de los ganglios no regionales y de los pulmones
Marcadores tumorales	
SX	No disponibles o no realizados

S0	Marcadores en límites de normalidad
S1	DHL < 1.5 x N* Y HGC < 5,000 Y AFP < 1,000
S2	DHL 1.5 – 10 x N Ó HGC < 5,000 – 50,000 Ó AFP < 1,000 – 10,000 Ó
S3	DHL > 10 x N Ó HGC < 50,000 Ó AFP < 10,000

*N indica el valor máximo normal del laboratorio en donde se realizó

Tabla 3. Etapa clínicas

AJCC (TNM)				
Etapa	T	N	M	S
0	pTis	N0	M0	S0
I	pT1 – 4	N0	M0	SX
IA	pT1	N0	M0	S0
IB	pT2	N0	M0	S0
	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
IS	Cualquier pT/TX	N0	M0	S1 – 3
II	Cualquier pT/TX	N1 – 3	M0	SX
IIA	Cualquier pT/TX	N1	M0	S0
	Cualquier pT/TX	N1	M0	S1
IIB	Cualquier pT/TX	N2	M0	S0
	Cualquier pT/TX	N2	M0	S1
IIC	Cualquier pT/TX	N3	M0	S0
	Cualquier pT/TX	N3	M0	S1
III	Cualquier pT/TX	Cualquier N	M1	SX
IIIA	Cualquier pT/TX	Cualquier N	M1a	S0
	Cualquier pT/TX	Cualquier N	M1a	S1
IIIB	Cualquier pT/TX	N1 – 3	M0	S2
	Cualquier pT/TX	Cualquier N	M1a	S2
IIIC	Cualquier pT/TX	N1 – 3	M0	S3
	Cualquier pT/TX	Cualquier N	M1a	S3
	Cualquier pT/TX	Cualquier N	M1b	Cualquier S

Tabla 4. Características de los pacientes

Características	Seminoma	No seminoma
Pacientes N=42	2	40
Edad		
<20		11
21-30		24
31-40	1	3
41-50	1	1
>50		1
Total	2 (5%)	40 (95%)
Cirugía		
Orquiectomía radical	2	40
Etapa Clínica		
IA		6
IB	1	11
IS		16
IIA	1	2
IIB		5
Histología		
Seminoma		
Clásico	2	
No seminoma		
Senos endodérmicos		2
Teratoma inmaduro		1
Coriocarcinoma		1
Carcinoma embrionario		1
Germinal Mixto		35

TABLA 5. TIPO DE TRATAMIENTO OTORGADO A ETAPAS CLÍNICAS I

TRATAMIENTO	N	%
Quimioterapia	30	88,2
Vigilancia	4	11,8
	34	100

TABLA 6. NUMERO DE TRATAMIENTOS

CICLOS	N	%
0	4	9,5
1	1	2,4
2	13	31,0
3	15	35,7
4	9	21,4
	42	100

TABLA 7. TIPO DE RESPUESTA

	N	%
Respuesta completa	36	95
Respuesta parcial	2	5
Total	38	100

TABLA 8. ESTADO ACTUAL

ESTADO	N	%
Vivo en vigilancia	37	88,1
Vivo en tratamiento	1	2,4
Abandono tratamiento	4	9,5
Total	42	100,0

TABLA 9. PERIODO DE VIGILANCIA VS VARIABLES

CORRELACIONES ENTRE EL PERIODO DE VIGILANCIA Y VARIABLES DE CONTROL										
PERIODO DE VIGILANCIA	COEFICIENTE DE CORRELACIÓN	EDAD	ETAPAS	S	SEMINOMA	NO SEMINOMA	ESQUEMA	CICLOS	VIVO CON TUMOR	ESTADO ACTUAL
	<i>KENDALL</i>	0.000	0.023	0.016	0.000	0.031	0.049	0.032	0.001	0.001
	<i>SPEARMAN</i>	0.000	0.032	0.017	0.000	0.037	0.055	0.041	0.001	0.002

Valores en negritas son diferentes de cero con un nivel de significancia del 12%

TABLA 10 VIGILANCIA VS ETAPA

Tabla de contingencia:

	IA	IB	IIA	IIB	IS
ENTRE UNO Y DOS AÑOS	3	5	1	3	10
HASTA UN AÑO	0	5	0	2	4
MÁS DE DOS AÑOS	3	2	2	0	2

Prueba de independencia entre las filas y columnas:

Chi-cuadrado ajustado (Valor observado)	11.617
Chi-cuadrado ajustado (Valor crítico)	15.507
GDL	8
p-valor	0.169
alfa	0.05

Interpretación de la prueba:

H0: Las filas y las columnas de la table son independientes.

Como el p-valor calculado es mayor que el nivel de significación alfa=0.05, No se rechaza la hipótesis nula H0.

El riesgo de rechazar la hipótesis nula H0 cuando es verdadera es de 16.91%.

TABLA 11 VIGILANCIA VS S

Tabla de contingencia:

	S0	S1
ENTRE UNO Y DOS AÑOS	9	13
HASTA UN AÑO	5	6
MÁS DE DOS AÑOS	6	3

Prueba de independencia entre las filas y columnas:

Chi-cuadrado ajustado (Valor observado)	1.727
Chi-cuadrado ajustado (Valor crítico)	5.991
GDL	2
p-valor	0.422
alfa	0.05

Interpretación de la prueba:

H0: Las filas y las columnas de la tabla son independientes.

Como el p-valor calculado es mayor que el nivel de significación $\alpha=0.05$, No se rechaza la hipótesis nula H0.

El riesgo de rechazar la hipótesis nula H0 cuando es verdadera es de 42.17%.

TABLA 12 VIGILANCIA VS NO SEMINOMA

Tabla de contingencia:

	0	2	4	5	8
ENTRE UNO Y DOS AÑOS	2	1	0	0	19
HASTA UN AÑO	1	0	0	0	10
MÁS DE DOS AÑOS	1	0	1	1	6

Prueba de independencia entre las filas y columnas:

Chi-cuadrado ajustado (Valor observado)	8.673
Chi-cuadrado ajustado (Valor crítico)	15.507
GDL	8
p-valor	0.371
alfa	0.05

Interpretación de la prueba:

H0: Las filas y las columnas de la tabla son independientes.

Como el p-valor calculado es mayor que el nivel de significación $\alpha=0.05$, No se rechaza la hipótesis nula H0.

El riesgo de rechazar la hipótesis nula H0 cuando es verdadera es de 37.07%.

TABLA 13 VIGILANCIA VS CICLOS

Tabla de contingencia:

	0	1	2	3	4
ENTRE UNO Y DOS AÑOS	3	1	3	11	4
HASTA UN AÑO	0	0	5	2	4
MÁS DE DOS AÑOS	1	0	5	2	1

Prueba de independencia entre las filas y columnas:

Chi-cuadrado ajustado (Valor observado)	11.373
Chi-cuadrado ajustado (Valor crítico)	15.507
GDL	8
p-valor	0.181
alfa	0.05

Interpretación de la prueba:

H0: Las filas y las columnas de la tabla son independientes.

Como el p-valor calculado es mayor que el nivel de significación $\alpha=0.05$, No se rechaza la hipótesis nula H0.

El riesgo de rechazar la hipótesis nula H0 cuando es verdadera es de 18.15%.

TABLA 14 VIGILANCIA VS ESQUEMA

Tabla de contingencia:

	0	2
ENTRE UNO Y DOS AÑOS	22	0
HASTA UN AÑO	11	0
MÁS DE DOS AÑOS	8	1

Prueba de independencia entre las filas y columnas:

Chi-cuadrado ajustado (Valor observado)	3.756
Chi-cuadrado ajustado (Valor crítico)	5.991
GDL	2
p-valor	0.153
alfa	0.05

Interpretación de la prueba:

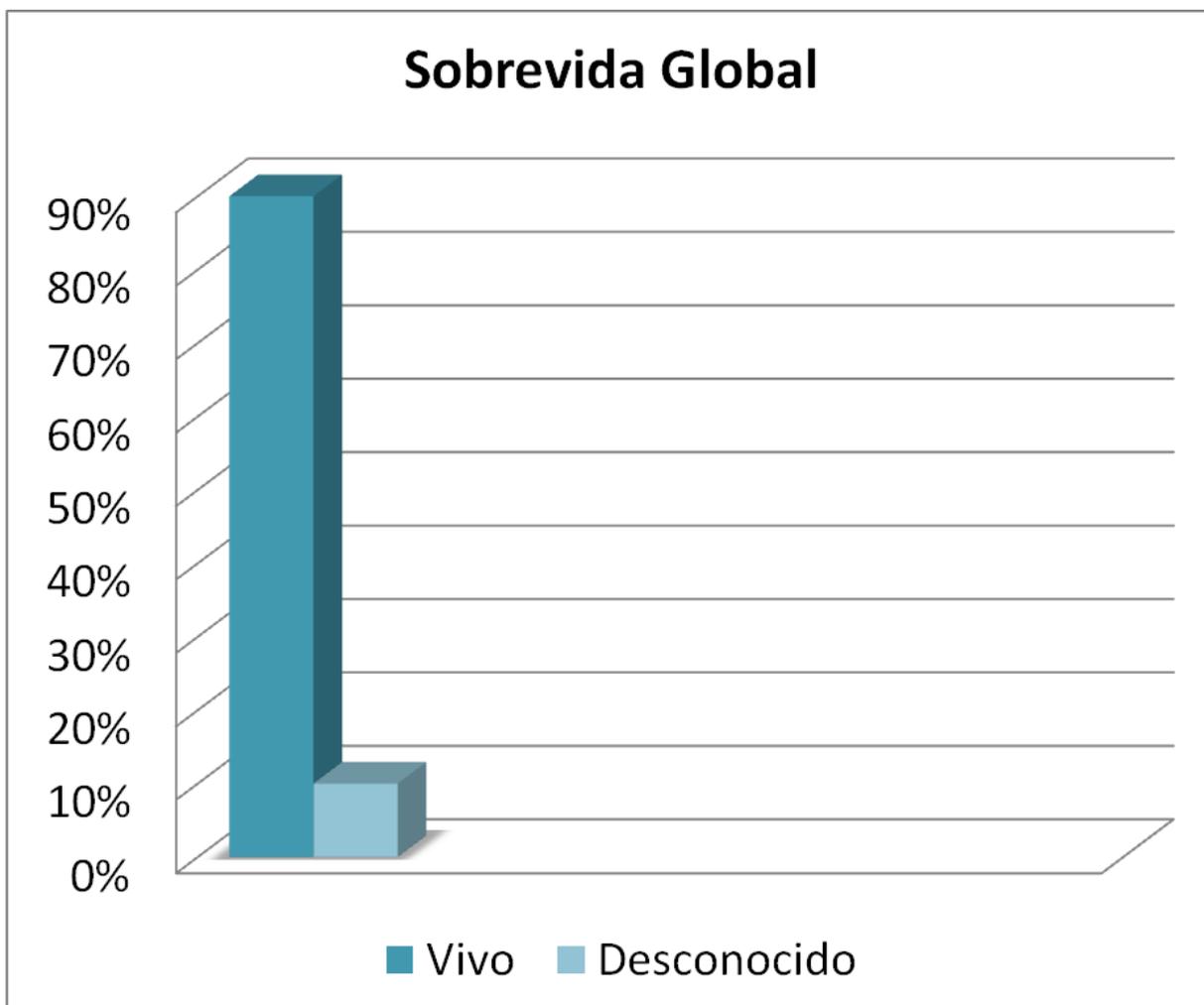
H0: Las filas y las columnas de la tabla son independientes.

Como el p-valor calculado es mayor que el nivel de significación $\alpha=0.05$, No se rechaza la hipótesis nula H0.

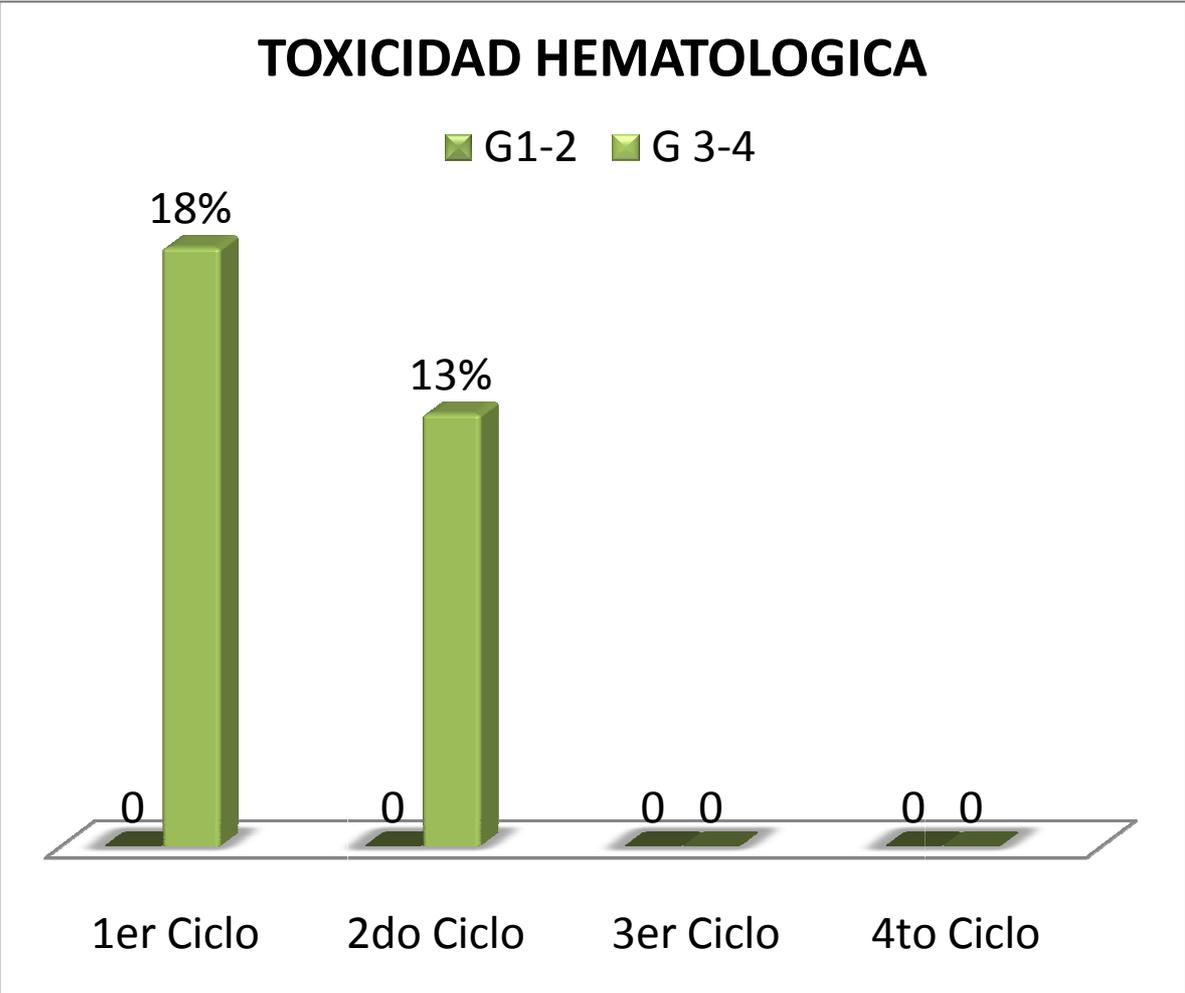
El riesgo de rechazar la hipótesis nula H0 cuando es verdadera es de 15.29%.

10. GRAFICAS

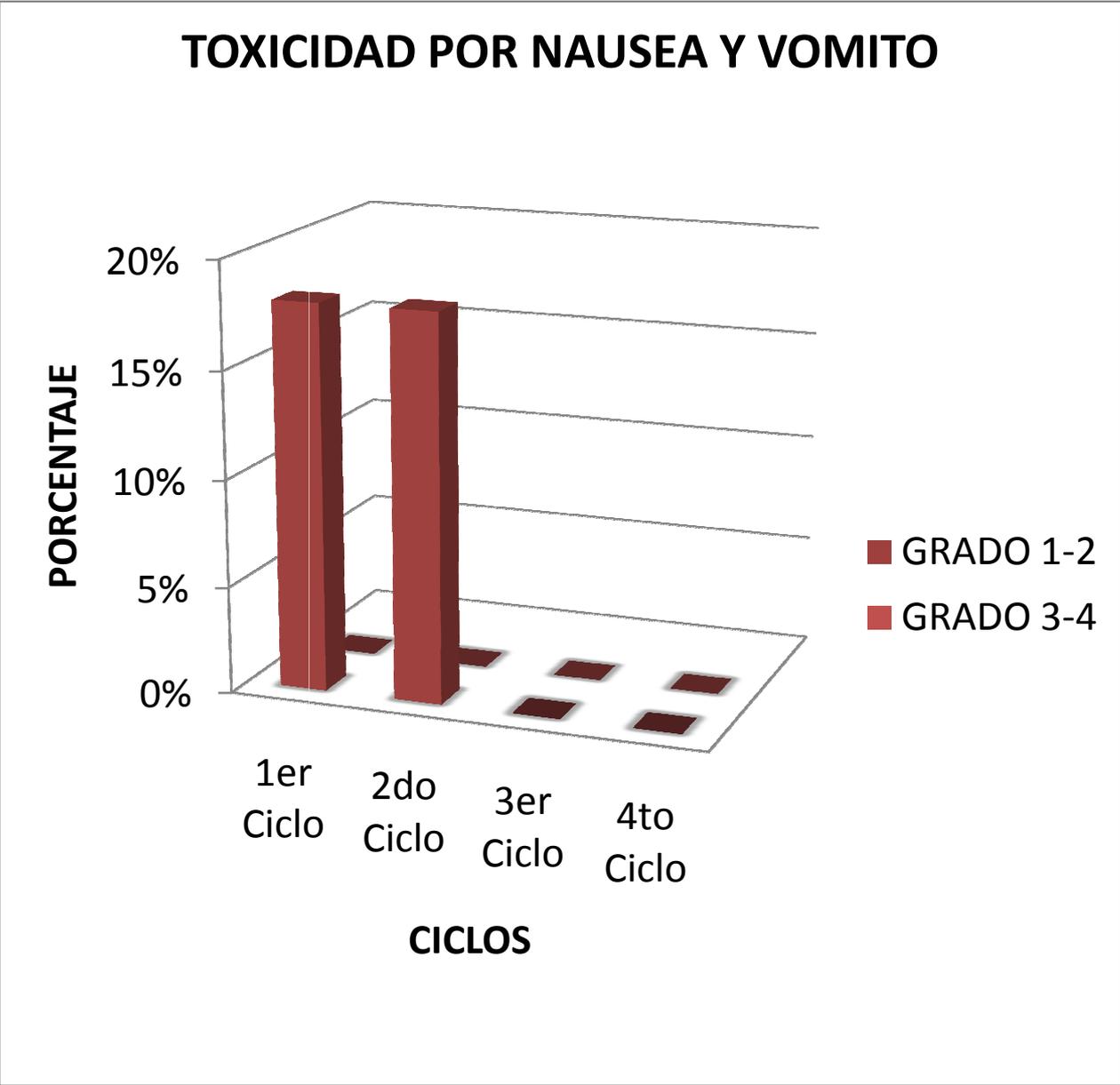
Grafica 1. SOBREVIDA GLOBAL 5 AÑOS



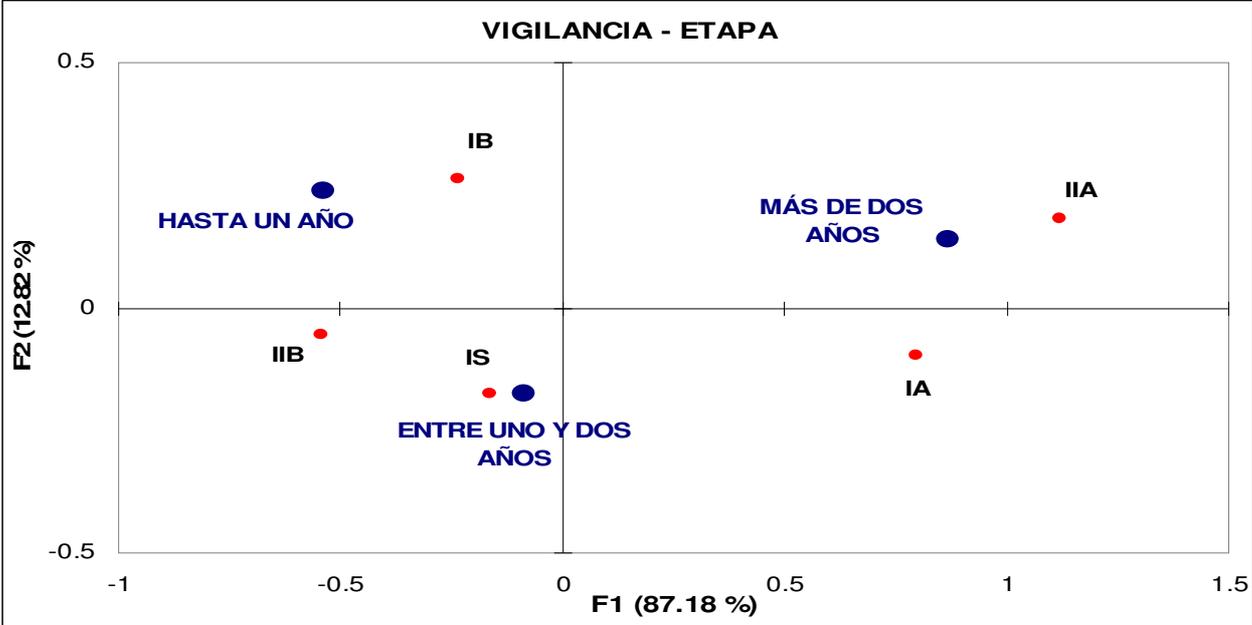
GRAFICA 2 TOXICIDAD HEMATOLOGICA



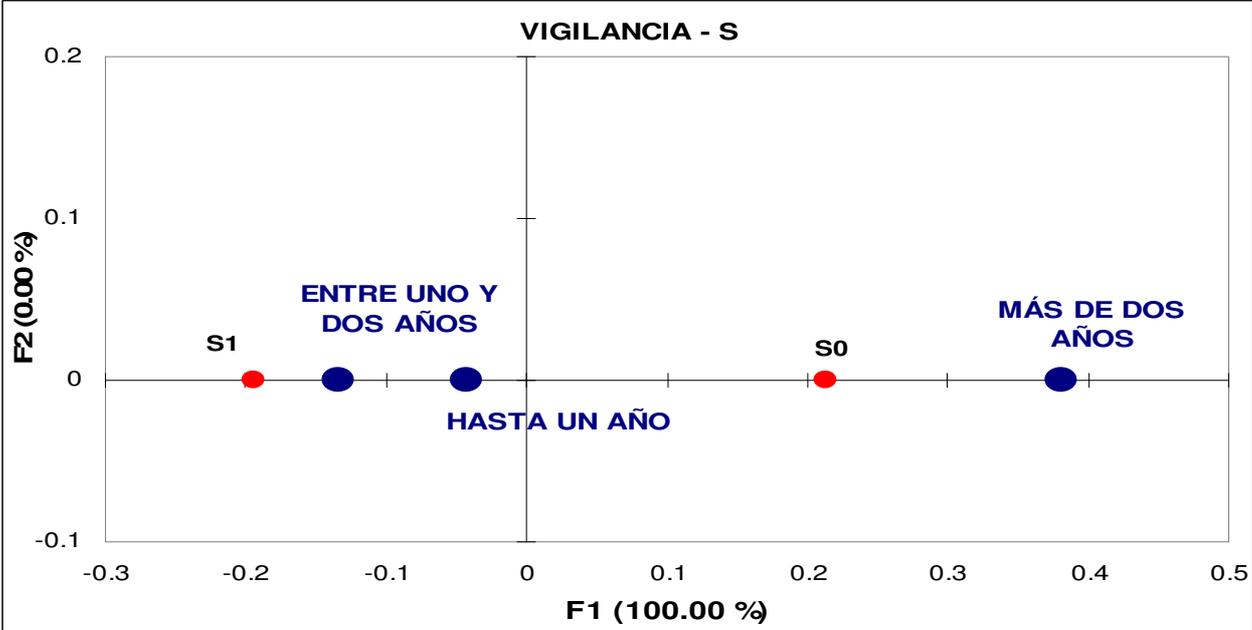
GRAFICA 3 TOXICIDAD GASTROINTESTINAL



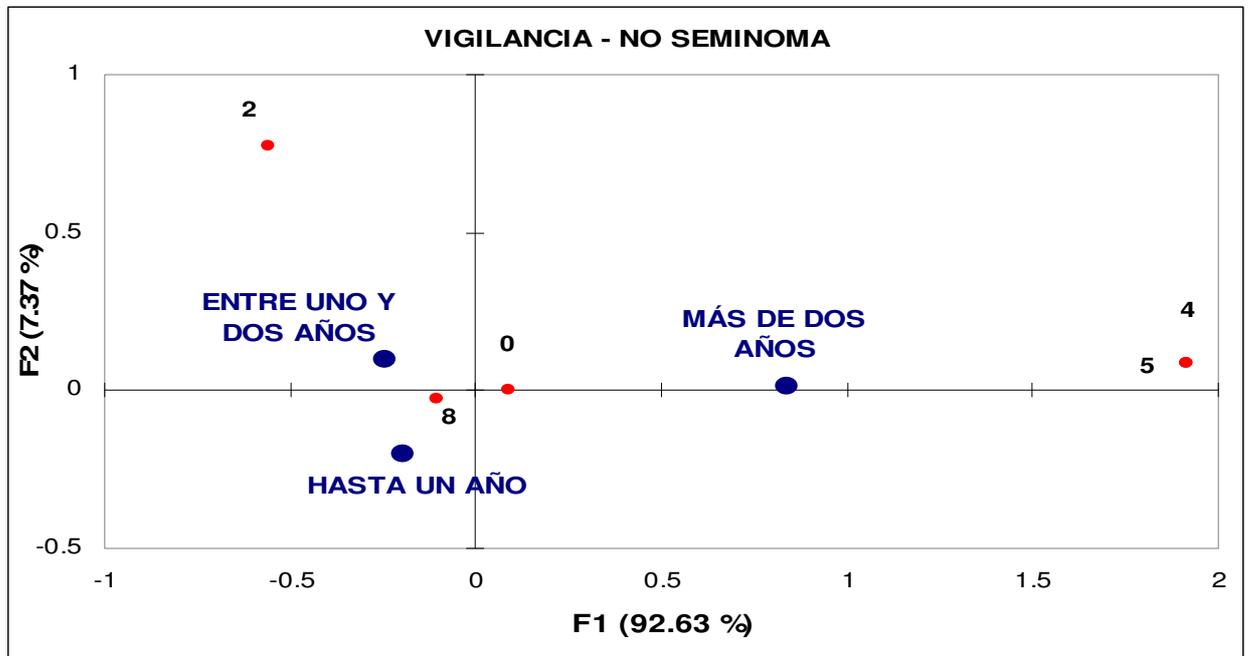
GRAFICA 4. VIGILANCIA VS ETAPA



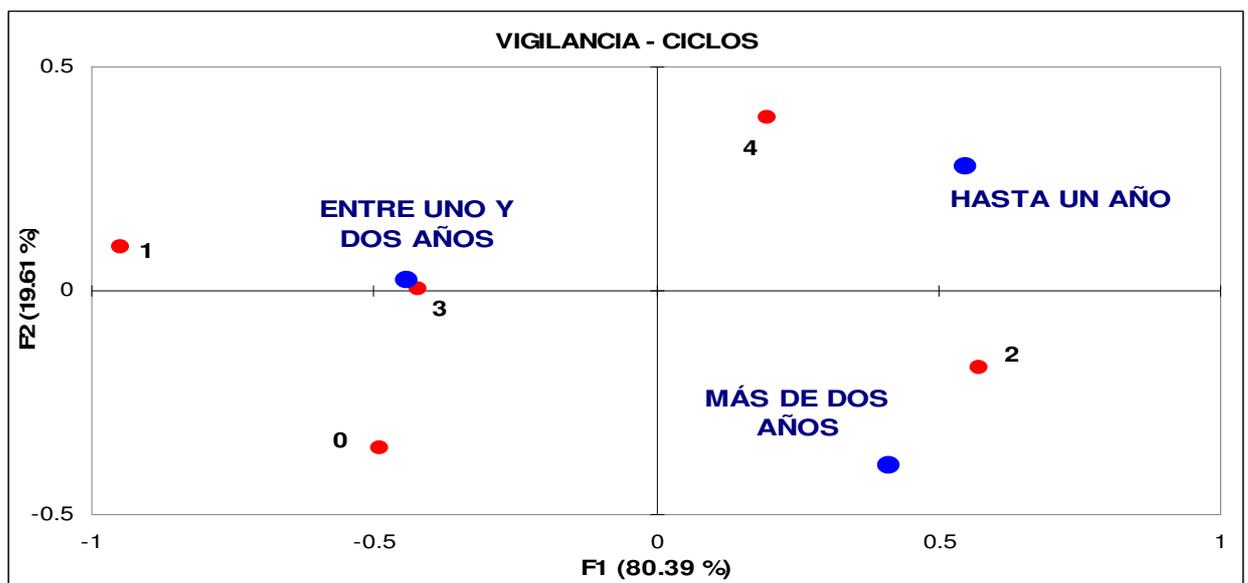
GRAFICA 5.VIGILANCIA VS S



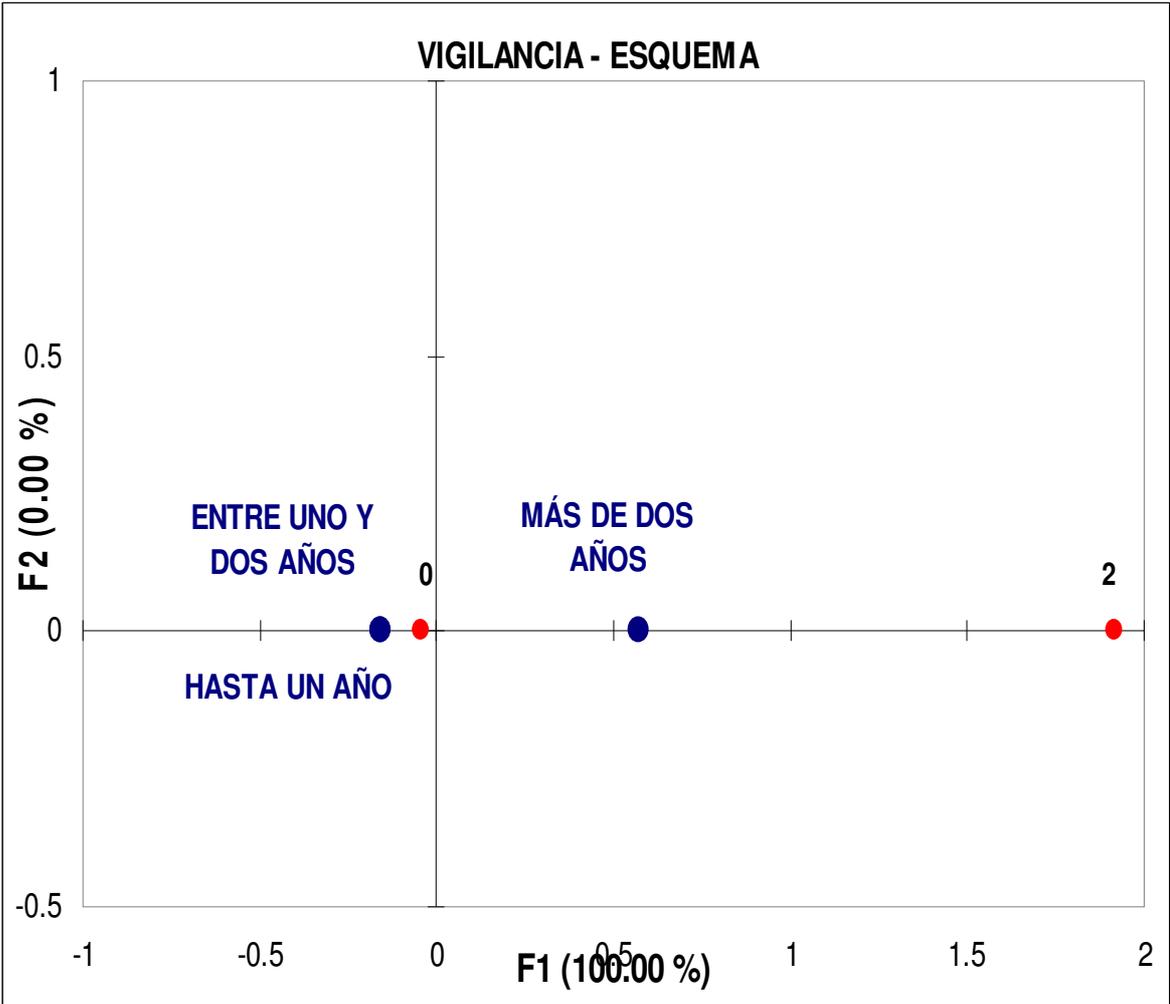
GRAFICA 6. VIGILANCIA VS NO SEMINOMA



GRAFICA 7. VIGILANCIA VS CICLOS



GRAFICA 8.VIGILANCIA VS ESQUEMA



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bosl, BAjorin, Sheinfeld, Motzer, Chaganti. Cancer of the Testis. Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 8th edition. 2008
2. Eric huyghe, tomohiro matsuda and patrick thonneau. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. Jour Urol. Vol. 170, 5–11, july 2003
3. Gajendran, VK, Nguyen, M, Ellison, LM. Testicular cancer patterns in African-American men. Urology 2005; 66:602. Mitchell H. Sokoloff,* Geoffrey F. Joyce, Matthew Wise and the Urologic Diseases in America Project, Testis Cancer; Jour Urol; Vol. 177, 2030-2041, June 2007
4. Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58:71.
5. Bray, F, Richiardi, L, Ekbom, A, et al. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. Int J Cancer 2006; 118:3099.
6. McGlynn, KA, Devesa, SS, Graubard, BI, Castle, PE. Increasing incidence of testicular germ cell tumors among black men in the United States. J Clin Oncol 2005; 23:5757.
7. Dieckmann, KP, Skakkebaek, NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. Int J Cancer 1999; 83:815
8. Michael E. Karellas, Ivan Damjanov, Jeffery M. Holzbeierlein, ITGCN of the Testis, Contralateral Testicular Biopsy and Bilateral Testicular Cancer; Urol Clin N Am 34 (2007) 119–125
9. Holzbeierlein, JM, Sogani, PC, Sheinfeld, J. Histology and clinical outcomes in patients with bilateral testicular germ cell tumors: the Memorial Sloan Kettering cancer center experience 1950 to 2001. J Urol 2003; 169:2122.
10. Harland, SJ. Conundrum of the hereditary component of testicular cancer. Lancet 2000; 356:1455.
11. Powles, T, Bower, M, Daugaard, G, et al. Multicenter study of human immunodeficiency virus-related germ cell tumors. J Clin Oncol 2003; 21:1922.
12. Middleton, WD, Teefey, SA, Santillan, CS. Testicular microlithiasis: prospective analysis of prevalence and associated tumor. Radiology 2002; 224:425.
13. Erika Ringdahl, Kevin Claybrook, Testicular Microlithiasis And Its Relation To Testicular Cancer On Ultrasound Findings Of Symptomatic Men; Jour Of Urol; Vol. 172, 1904–1906, November 2004

14. Bosl, GJ, Motzer, RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997; 337:242
15. Intraocular Metastases From Testicular Cancer; *Journal of Clinical Oncology*, Vol 22, No 9 (May 1), 2004: pp 1753-1758
16. Robert H Jones and Paul A Vasey; Testicular cancer—management of early disease; *The Lancet Oncology*, Vol 4, December 2003, 730:737
17. Iffat Kamal et Stewart Fleming, *Pathology of tumours of the male genital tract*; *Surgery* 26:5; 2008, 183 – 187
18. D.M. Kristensen et al. *Molecular and Cellular Endocrinology* 288 (2008) 111–118
19. Greene Frederick et cols. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th edition; 2002
20. IGCCCG. International Germ Cell Consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594–603.
21. Horwich A. Testicular Cancer. In: Horwich A (Ed). *Oncology—a multidisciplinary textbook*. London: Chapman and Hall, 1995: 485–98
22. G Varuni Kondagunta, J Shenfield, RJ Motzer. Recommendations of follow up after treatment of germ cell tumors. *Semin Oncol* 30 (3) 382-389, 2003
23. Alan Horwich. *Testicular Cancer-Investigation and Management (ed2)* Chapman & Hall Medical. London 1996
24. Sternberg CN. The management of stage I testis cancer. *Urol Clin North Am* 1998 Aug;25(3):435-49. EBM IIB
25. Groll RJ, Warde P, Jewett MA. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64(3):182-197
26. Chung P, Parker C, panzarella T, Gospodarowicz MK, Jewett S, Milosevic MF, Catton CN, Bayley AJ, Tew-George B, Moore M, Sturgeon JF, Warde P. Surveillance in stage I testicular seminoma-risk of late relapse. *Can J Urol* 2002;9(5):1637-1640
27. Surveillance for stage I testicular seminoma. Is it a good option? *Urol Clin North Am* 1998;25(3):425-433.
28. Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group (GG). Multicenter study evaluating a dual policy of postorchidectomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol* 2003;14(6):867-872.
29. P R Warde, P Chung, J Sturgeon et al. Should Surveillance be considered the standard of care in stage I seminoma? *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. Abstract 4520. Orlando, Fl. 2005
30. Francis R, Bower M, Brunstrom G, et al. Surveillance for stage I testicular germ cell tumours: results and cost-benefit analysis of management options. *Eur J Cancer* 36 (15) 1925- 32; 2000

31. Marks LB et al. Testicular seminoma: clinical pathological features that may predict para-aortic lymph node metastases. *J Urol*. 143 (3) 524-527 1990
32. Stutzman RE, McLeod DG. Radiation therapy: a primary treatment modality for seminoma. *Urol Clin North Am* 1980-757-64
33. Duchesne GM, Horwich A, Dearnaley DP, et al. Orchidectomy alone for stage I seminoma of the testis. *Cancer*. 1990 Mar 1; 65(5): 1115-8
34. Jones WG, Fossa SD, Mead GM et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol*. 2005 Feb 20; 23(6): 1200-8
35. Gordon W jr et al. A study of reproductive function in patients with seminoma treated with radiotherapy and orchidectomy: SWOG-8711. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38 (1): 83-94 1997
36. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet*. Jul 23-29; 366(9482): 293-300. 2005
37. Aparicio J, Germa JR, García del Muro X et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1; 23(34): 8717-23
38. Chung PW, Gospodarowicz MK, Panzarella T et al. Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. *Eur Urol*. 2004 Jun; 45(6): 754-59
39. Foster RS, Mc Nulty A, Rubin LR et al. The fertility of patients with clinical stage I testis cancer managed by nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 152 (4): 1139-42
40. Foster RS, Donohue JP. Surgical treatment of clinical stage A non seminomatous testis cancer. *Semin Oncol* 19 (2) 166-70, 1992
41. Cullen MH, Stenning SP et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: A medical Research Council Report. *J Clin Oncol* 14 (4): 1106-13, 1996
42. Pont J, Albrecht W, Postner G et al. Adjuvant chemotherapy for high risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long term results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 14 (2) 441-8, 1996
43. Rabbani F, Sheinfeld J, Farivar-Mohseni H et al. Low volume nodal metastases detected at retroperitoneal lymphadenectomy for testicular cancer: Pattern and prognostic factors for relapse. *J Clin Oncol* 19: 2020-2025, 2001
44. Davis BE, Herr HW et al. The management of patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis with serologic disease only after orchietomy. *J Urol* 15:111-114, 1994
45. International Germ Cell Collaborative Group (IGCCCG). The international germ cell consensus classification: A prognostic factor based staging system for metastatic germ cell cancer. *J Clin Oncol* 15: 594-603. 1997

46. De Wit R, Stoter G et al. Importance of Bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: A randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997, 15: 1837-1843
47. Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide and cisplatin, compared with bleomycin, etoposide and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: A multiinstitutional Medical Research Council/ EORTC trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1844-1852
48. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol.* 2004 Sep; 15(9): 1377-99
49. MacKenzie, A. R. Chemotherapy of metastatic testis cancer results in 154 patients. *Cancer (Phila.)*, 19: 1369-1376, 1966. Kennedy. B. J.
50. Mithramycin therapy in advanced testicular neoplasms. *Cancer (Phila.)*. 26: 755-766, 1970
51. Samuels, M. L., and Howe, C. D. Vinblastine in the management of testicular cancer. *Cancer (Phila.)*, 25: 1009-1017, 1970. Blum, R. H..
52. Carter, S., and Agre. K. A clinical review of bleomycin—a new antineoplastic agent. *Cancer (Phila.)*, 31: 903-914, 1973
53. Higby. D. J., Wallace. H. J., Albert, D. J., and Holland, J. F. Diaminodichloroplatinum: a phase I study showing responses in testicular and other solid tumors. *Cancer (Phila.)*, 33: 1219-1225, 1974.
54. Weissbach L, Bussar-Matz R, Fletcher H, Pichlmeier U, Hartman M, Keller L. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? *Eur Urol* 2000; 37 582–94.
55. Sturgeon JF, Jewett MA Early stage and advanced seminoma: role of radiation therapy, surgery, and chemotherapy. *Seminars in Oncology* 25(2): 160-173, 1998
56. Von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, et al: Surveillance following orchidectomy for stage I seminoma of the testis. *Eur J Cancer* 14:1931-1934, 1993
57. Fossa Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 17(4): 1146-1154, 1999.
58. Cullen, Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *Journal of Clinical Oncology* 14(4): 1106-1113, 1996.
59. Pont J Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. *Journal of Clinical Oncology* 14(2): 441-448, 1996.
60. Warde P. Prognostic factors for relapse in stage I testicular seminoma treated with surveillance. *Journal of Urology* 157(5): 1705-1710, 1997

61. Weiss Y, Prognosis and other clinical correlates of pathologic review in stage I and II testicular carcinoma: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. *Journal of Clinical Oncology* 10(1): 69-78, 1992.
62. Swanson, Primary chemotherapy for clinical stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a follow-up of 50 patients. *Journal of Clinical Oncology* 5(6): 906-911, 1987.