



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.
FACULTAD DE MEDICINA.
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

“FACTORES CLÍNICO PATOLÓGICOS PREDICTORES DE
RESPUESTA A RÉGIMEN BEP EN PACIENTES CON
CÁNCER TESTICULAR NO SEMINOMATOSO”

PRESENTA.

DRA. GABRIELA CONCEPCION ALAMILLA GARCIA

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

DRA. CRISTINA ALVARADO SILVA.
ASESOR DE TESIS.

DR. JOSE MANUEL CONDE MERCADO
TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA



MÉXICO, D.F. AGOSTO DE 2012.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACION DE TESIS

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS

Titular de la unidad de Enseñanza

DR. JOSE MANUEL CONDE MERCADO

**PROFESOR TITULAR DELCURSO UNIVERSITARIO
DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA**

DRA. CRISTINA ALVARADO SILVA

ASESORA DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, no solo mi agradecimiento, si no todo mi amor, pues sin ellos no podría haber llegado hasta donde estoy hoy. No hay palabras para poder describir cuánto representan en mi vida y sepan que este logro es tan suyo como mío.

A mis maestros por todo el apoyo y los conocimientos que me brindaron, gracias a ustedes por mostrarme que no solo basta con tener conocimientos, se necesita valorar y comprender a nuestros pacientes para poder considerarnos buenos médicos.

A mi familia, sobre todo a mis hermanos, por apoyarme cuando lo necesite.

A mis amigos que han hecho mucho más agradable el camino hasta aquí y con quienes espero poder compartir anécdotas dentro de muchos años.

A Dios por permitirme tener la maravillosa familia que tengo, haber terminado una profesión que amo y darme una vida con momentos buenos y malos, pero que de todos ellos he aprendido algo.

GABY.

CONTENIDO

ANTECEDENTES	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
JUSTIFICACION	14
PREGUNTA DE INVESTIGACION	15
HIPOTESIS.....	16
OBJETIVOS.....	17
Principal	17
Secundarios.....	17
MATERIAL Y METODOS.....	18
Diseño.....	18
Sitio.....	18
Periodo.....	18
Material.....	18
Criterios de selección.....	18
Inclusión.....	18
Exclusión.....	18
Eliminación.....	19
Métodos.....	19
Técnica de muestreo.....	19
Tamaño de la muestra.....	20
Metodología.....	20
Modelo conceptual.....	21

Descripción de variables.....	22
Variable dependiente.....	22
Variables independientes	23
Recursos humanos	25
Recursos materiales.....	25
ANALISIS ESTADISTICO.....	26
CONSIDERACIONES ETICAS	27
RESULTADOS	28
DISCUSION	34
CONCLUSIONES.....	36
REFERENCIAS.....	37

1. ANTECEDENTES

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, se le atribuyen 7,9 millones de defunciones ocurridas en 2007. Aproximadamente el 72% de las defunciones por cáncer ocurridas en 2007 se registraron en países de ingresos medianos y bajos. Se prevé que el número de defunciones anuales mundiales por cáncer seguirá aumentando y llegará a 12 millones en 2030. (1) En nuestro país entre el año 1922 y el año 2001, la proporción de muertes por cáncer pasó de 0.60% a 13.1% de la población. En el 2002 existieron 110,094 casos de cáncer, de los cuales el 34.9% se presentaron en hombres. (2)

En el mundo, de acuerdo al Informe Mundial sobre el Cáncer, la incidencia del cáncer podría aumentar en un 50% hasta el año 2020, en el que habría 15 millones de nuevos casos. En México, los tumores malignos constituyen un problema de salud pública importante; para conocer el número de personas enfermas de cáncer, es necesario referirse a la morbilidad hospitalaria por esta enfermedad, información que se obtiene a través de las cifras de egresos hospitalarios por tumores malignos registrados durante un año. En el año 2002 a nivel mundial se registraron 48613 casos nuevos de cáncer de testículo, En México, en el año 2008 se registraron 3,598 egresos por tumores malignos de testículo.

Del total de defunciones registradas en el país durante 2008 (539 mil 530 casos), 13 de cada 100 tuvieron como causa principal algún tipo de cáncer (71 mil 074) y de éstas 348 correspondieron tumores malignos de testículo. Durante los años 1998 a 2009 se registraron un total de 4114 defunciones por tumor maligno del testículo. (3)

El cáncer de testículo representa entre el 1 % y el 1,5 % de las neoplasias masculinas y el 5 % de los tumores urológicos en general, sin embargo, es médica y económicamente importante, pues representa el tumor sólido más común en hombres entre 15 y 35 años, con una pérdida de los años productivos. (4)

Uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de este tipo de tumores es la criptorquidia, aumentando el riesgo entre 2.5 y 17.1 veces (5,6), incluyendo al testículo contralateral, por lo que se sugiere el desarrollo del cáncer de células germinales está más relacionado con el desarrollo gonadal anormal que con una mala posición anatómica (7,8). Los hombres con historia de cáncer testicular tienen un riesgo aumentado para el desarrollo de cáncer en el testículo contralateral, lo que sugiere una predisposición genética, aunque los pacientes con historia familiar de cáncer testicular solo representan el 1.5% de los nuevos casos diagnosticados (9). Los pacientes con historia de cáncer de células germinales tienen un riesgo aumentado para desarrollar algún cáncer secundario a lo largo de su vida, sin importar el tipo histológico.

La anomalía genética más común en el tumor de células germinales es un isocromosoma en el brazo corto del cromosoma 12, el cual ha sido identificado hasta en el 80% de los tumores de células germinales, esta anomalía ha sido encontrada en todos los subtipos histológicos, incluyendo la neoplasia de células germinales intratubular, otra anomalía cromosómica que se ha observado es la sobreexpresión de c-kit en seminoma (10). Rara vez se ve alterado p53 en los tumores de células germinales, por lo que este hecho se ha relacionado con la diferencia cualitativa en la respuesta a quimioterapia y radioterapia de este tipo de tumores con respecto a otros tumores sólidos (11).

Los principales tipos histológicos encontrados en este grupo de tumores son: seminoma, carcinoma embrionario, tumor del seno endodérmico (también conocido como tumor del saco vitelino), coriocarcinoma y teratoma; este último también puede clasificarse como maduro, inmaduro y teratoma con transformación maligna. Es muy común ver más de un subtipo histológico en un mismo tumor. El curso clínico es importantemente inferido por la histología, por lo que se divide en dos grandes grupos: el seminoma (histológicamente constituido solo por seminoma) y el no seminoma (puede contener diferentes subtipos histológicos)

La importancia de un diagnóstico temprano se debe a que el grado de extensión de la enfermedad predice el pronóstico general. La evaluación inicial en un paciente con sospecha de cáncer testicular debe incluir un ultrasonido doppler

transescrotal de alta resolución de ambos testículos y cualquier lesión sospechosa debe ser evaluada definitivamente con orquiectomía radical. La biopsia transescrotal está contraindicada en el diagnóstico de este tipo de neoplasias, pues este procedimiento puede causar disrupción a los vasos linfáticos regionales, potencializando la posibilidad de diseminación nodal. Si el diagnóstico está en cuestión es preferible realizar un procedimiento diagnóstico-terapéutico para cualquier masa testicular con orquiectomía inguinal radical. Si es necesario obtener tejido previo a la orquiectomía se debe realizar una biopsia abierta vía inguinal con una exploración apropiada para minimizar el riesgo de contaminación escrotal. (12)

Los marcadores séricos, específicamente la fracción beta de gonadotropina coriónica humana (β hCG), la alfa-fetoproteína (AFP) y lactato deshidrogenasa (LDH), tienen una significancia importante para el diagnóstico y pronóstico en el cáncer de células germinales. Estos marcadores permiten inferir la evolución clínica, monitorear la terapia, decidir cuándo aplicar consolidación quirúrgica y detectar enfermedad residual o recurrente.

La elevación extrema de la hGC en hombres, es considerada como patognomónica de cáncer de células germinales, y en casos seleccionados de enfermedad agresiva, justifica el inicio de la terapia antes de la confirmación histológica.

La AFP se eleva en los tumores de células germinales provenientes de las células derivadas del saco vitelino, incluyendo tumor del seno endodérmico y el carcinoma embrionario; su vida media es de 5 días y aunque también se eleva en otras neoplasias como carcinoma hepatocelular, cáncer pancreático, gástrico, y de pulmón (13), su presencia en un tumor de células germinales implica que histológicamente no se trata de un seminoma puro (14).

La LDH es un marcador no específico para cáncer de células germinales, aunque el subtipo LDH-1 es ligeramente más sugerente de este tipo de tumores, y a pesar de que hasta la fecha no se ha establecido una medición de rutina de esta isoforma, la medición de la LDH total se usa como pronóstico relacionado con el volumen de la enfermedad o para detectar recurrencia (15).

El cáncer testicular sigue diversos patrones de diseminación y metástasis. El drenaje linfático del testículo refleja su origen embriológico, por lo que el testículo derecho drena a los nodulos linfático intercavo-aórticos, mientras que el testículo izquierdo drena a los nodulos para-aórticos izquierdos. Los linfáticos de epidídimo drenan a la cadena iliaca externa y los linfáticos escrotales drenan vía la cadena pélvica, por lo que, la enfermedad avanzada (con afección a epidídimo y escroto) se puede presentar con involucro de estos nodulos. Las metástasis a distancia involucran principalmente los pulmones, seguidos del hígado, el cerebro y los huesos.

El sistema de estadificación del cáncer testicular está basado en las características anatómicas del tumor, la presencia de marcadores tumorales elevados y de enfermedad a distancia. Estos bien definidos factores de riesgo son usados para determinar el grupo de riesgo al que pertenece el paciente. En general, en el estadio I la enfermedad esta confinada a los testículos, en el estadio II la enfermedad está confinada al retroperitoneo con marcadores en rango de buen pronóstico, y el estadio III incluye nodulos que se extienden a través del retroperitoneo, metástasis extranodales y elevación de los marcadores tumorales en rango de intermedio a mal pronóstico.

La clasificación del riesgo estándar según el Grupo de colaboración internacional de cáncer de células germinales se usa para ambos tipos seminoma y no seminoma. Los pacientes con no seminoma se dividen en bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo, con una supervivencia reportada del 92%, 80% y 48%, respectivamente, dado que esta clasificación se basó en los pacientes tratados entre 1975 y 1990, en el 2006 se realizó una revisión de los pacientes tratados a partir de 1989, concluyendo que a 5 años las estimaciones de supervivencia fueron del 94%, 83% y 71%, para bajo, intermedio y alto riesgo respectivamente. Este incremento se debe probablemente a la administración de un tratamiento más eficaz y más experiencia en el tratamiento de los pacientes. (16).

La introducción de los regímenes de quimioterapia basados en combinaciones con cisplatino, han dado como resultado que el cáncer testicular metastásico, de un pronóstico extremadamente malo se convierta en el paradigma de los tumores

sólidos curables.(20) El régimen BEP consistente en bleomicina, etopósido y cisplatino, ha probado una alta eficacia en cáncer de testicular metastásico, y es actualmente el régimen más ampliamente usado como primera línea para la terapia del cáncer testicular de alto riesgo. (21) Los tumores testiculares presentan tasas excelentes de curación. Los principales factores que contribuyen a ello son: estadificación cuidadosa en el momento del diagnóstico, tratamiento precoz adecuado a base de combinaciones quimioterápicas, con o sin radioterapia y cirugía, así como seguimiento muy estricto y tratamientos de rescate. En tumores de testiculares no seminomatosos de mal pronóstico se ha demostrado que la supervivencia global en el contexto de un ensayo clínico dependió del número de pacientes tratados en el centro. (4)

Las combinaciones de terapia que contienen cisplatino curan hasta el 70% de los pacientes con diagnóstico reciente de cáncer testicular metastásico. Los factores asociados con una supervivencia a largo plazo libre de enfermedad posterior a quimioterapia de rescate no están tan bien definidos. Las variables de pronóstico adverso que se han descrito son: refractariedad al platino (progresión durante las 4 semanas posteriores al tratamiento con platino), refractariedad absoluta al platino (sin respuesta inicial a la quimioterapia basada en platino), tumores no seminomatosos mediastinales y niveles elevados de hGC. (16); presencia de enfermedad voluminosa que no responde totalmente a la quimioterapia, teratoma residual irresecable después de la quimioterapia y presencia o desarrollo de elementos no germinativos quimiorresistentes, que representan el 8,2 % de los casos. (4)

A pesar de la alta tasa de curación en el cáncer testicular, algunos hombres en el grupo de alto riesgo, tienen un pronóstico menos favorable. Los tumores de células germinales no seminomatosos de alto riesgo se definen como aquellos con marcadores tumorales elevados, metástasis viscerales no pulmonares, o presentación primaria en mediastino. Cuando son tratados con regímenes estándar (BEP), la tasa de curación es de menos del 50%, sin que hasta la fecha ningún otro régimen haya demostrado ser más efectivo que este. (22)

La re-estadificación se realiza mediante pruebas de imagen y reevaluación de los marcadores tumorales. En el momento de reducción de los marcadores o manifestación estable o regresiva del tumor ha de administrarse quimioterapia (número de ciclos, según el estadio inicial). En caso de descenso de los marcadores pero con metástasis crecientes, la resección del tumor es indispensable una vez finalizado el tratamiento de inducción, excepto en caso de urgencia, con arreglo al crecimiento local del tumor. En caso de tumores no seminomatosos y remisión completa tras la quimioterapia (sin tumor visible), no está indicada la resección del tumor residual. En caso de cualquier masa residual visible y normalización de los marcadores está indicada la resección quirúrgica. En los pacientes con lesiones < 1 cm sigue habiendo un mayor riesgo de cáncer residual o teratoma. En caso de enfermedad retroperitoneal persistente han de resecarse completamente todas las áreas de focos metastásicos primarios en las 4-6 semanas siguientes a la finalización de la quimioterapia. Si es técnicamente posible, ha de practicarse una intervención con conservación nerviosa.

En general, tras la quimioterapia de inducción con BEP, tan solo el 10 % de las masas residuales contiene cáncer viable, el 50 % teratoma maduro y el 40 % tejido necrótico-fibrótico. Hasta ahora, ningún estudio de imagen, incluida la PET o un modelo pronóstico, puede predecir la diferenciación histológica del tumor residual no seminomatoso. Por tanto, la resección del tumor residual es obligatoria.

Para valorar la respuesta a el manejo y el seguimiento se deben realizar exploración física, marcadores tumorales y radiografía de tórax al menos 4 veces por año durante los primeros dos años, del año 3 al 5 se deben hacer cada 6 meses y del 6 al 10 una vez por año. La tomografía de abdomen y pelvis se recomienda hacerla una vez por año y en caso de presentar manifestaciones neurológicas o anomalías en la radiografía de tórax, también se recomienda realizar tomografías craneales y torácicas. (4)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de testículo es el tumor más común en hombres jóvenes, en México, el Instituto Nacional de Cancerología concluyó que hasta 2004, este tumor fue el más frecuente en varones de 15 a 34 años. Los avances en terapéutica del cáncer han permitido mejorar las expectativas de vida para los pacientes que padecen de esta enfermedad. La población que se atiende en nuestro centro presenta una mortalidad mayor a la descrita en la literatura. Generalmente cuando se diagnostica este tipo de tumores en nuestro centro, se encuentran en estadios clínicos avanzados y con un gran tamaño tumoral.

3.JUSTIFICACIÓN

El cáncer de testículo es el tumor solido con mayor incidencia en hombres menores de 30 años en nuestro país. En nuestro centro la tasa de supervivencia es menor que la reportada en la literatura, sin embargo no se tiene una estadística de los factores clínicos y patológicos que pueden ser la causa de esta diferencia en la sobrevida.

4.PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores clínicos y patológicos que predicen respuesta a régimen BEP en pacientes con cáncer testicular no seminomatoso?

5.HIPÓTESIS

El tamaño tumoral, el tipo histológico y estadio clínico son factores que influyen en la respuesta al tratamiento del cáncer testicular no seminomatoso.

Por ser un estudio descriptivo de tipo retrospectivo no tiene hipótesis estadística

6.OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar cuales factores clínicos y patológicos influyen en la respuesta del cáncer testicular no seminomatoso al manejo con régimen BEP.

Objetivos secundarios

- Describir las características clínicas y patológicas de los pacientes diagnosticados con cáncer testicular no seminomatoso de enero de Enero del 2005 al diciembre del 2011.
- Medir el porcentaje de respuesta al régimen
- Determinar factores predictivos al tratamiento con régimen BEP en pacientes con cáncer testicular no seminomatoso.
- Determinar factores predictivos a no respuesta al tratamiento con régimen BEP en pacientes con cáncer testicular no seminomatoso.

7.MATERIAL Y MÉTODOS

1) Diseño

Se trata de un estudio observacional, de cohorte retrospectivo.

2) Sitio

Se realizó en el Hospital Juárez de México, perteneciente a la Secretaria de Salud.

3) Período

Comprendió de enero de 2005 a diciembre del 2011.

4) Material

Libros de reportes de patología.

Expedientes clínicos de las pacientes.

Computadora para captura de la información

Programa estadístico SPSS versión 20 español, para análisis de los datos

5) Criterios de selección

Inclusión:

Hombres con diagnóstico de cáncer testicular no seminomatoso

En estadios clínicos avanzados (IIC en adelante).

Que hayan recibido tratamiento con quimioterapia régimen BEP.

Exclusión

Pacientes con diagnóstico de cáncer de células germinales no seminomatoso de localización extragonadal.

Pacientes que presenten metástasis cerebrales

Pacientes con diagnóstico de VIH

Pacientes que hayan recibido tratamiento de quimioterapia previa por otro tumor.

Pacientes con retraso psicomotor

Eliminación

Expedientes incompletos o no disponibles.

Abandono a tratamiento

6) Métodos

Se revisaron los registros médicos de pacientes con diagnóstico corroborado de neoplasia testicular que acuden al servicio de Oncología del Hospital Juárez de México de la Secretaría de Salud, que fueron tratados entre enero del 2005 y diciembre del 2011. Los expedientes que se consideraron adecuados para la investigación fueron aquellos que contaron con diagnóstico de cáncer de testículo de tipo no seminomatosos y que tuvieron la información completa. Se registró edad, tipo histológico, estadio clínico, esquema de quimioterapia utilizada, número de ciclos, número y sitio de metástasis, y marcadores tumorales deshidrogenasa láctica, alfa-fetoproteína, gonadotropina coriónica humana. Se realizó análisis del porcentaje de respuesta a esquema de quimioterapia BEP incluyendo necesidad de quimioterapia de segunda línea.

7) Técnica de muestreo

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos, por la forma de recolección de información se trata de un trabajo retrospectivo.

8) Tamaño de la muestra:

28 pacientes.

$$n = \frac{Z^2 pq N}{NE^2 + Z^2 pq}$$

Donde

n es el tamaño de la muestra;
 Z es el nivel de confianza;
 p es la variabilidad positiva;
 q es la variabilidad negativa;
 N es el tamaño de la población;
 E es la precisión o el error.

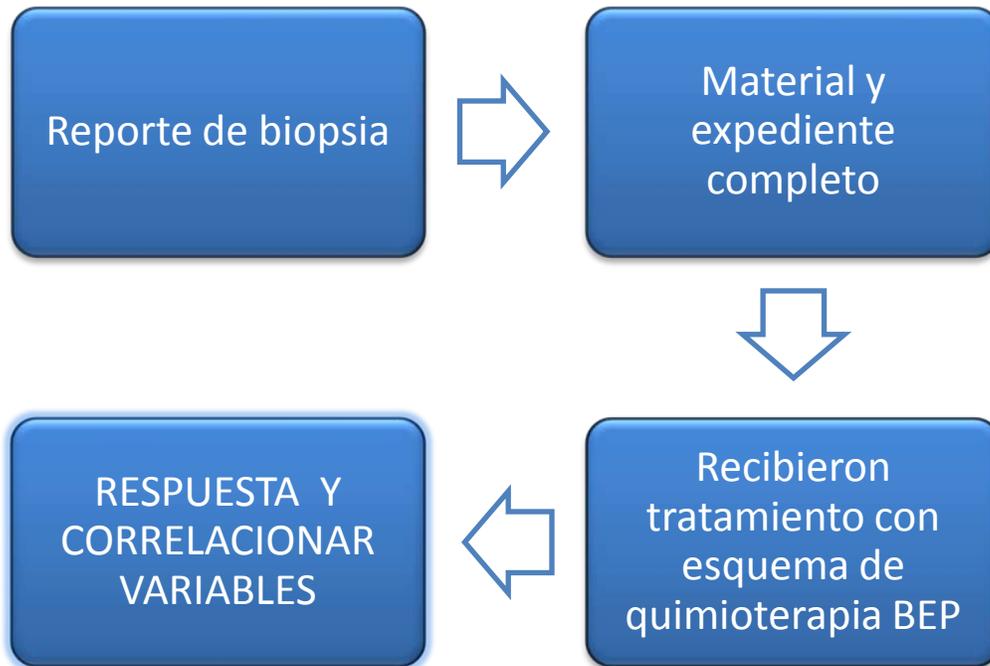
$$n = \frac{(1.96^2)(0.5)(0.5)(30)}{(30)(0.05^2) + (1.96^2)(0.5)(0.5)} = 27.8269$$

Metodología

1. Se realizó una revisión de los libros de patología para identificar los casos de cáncer de testículo en el hospital en el período del 1 de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2011.
2. Se realizó un listado de los casos que incluya el número de biopsia (BJ) y el número de expediente.
3. Se buscaron los expedientes clínicos en el archivo clínico del hospital.
4. Los expedientes que no estuvieron presentes y los que no contuvieron la información completa se eliminaron para el análisis. De los expedientes restantes se eligieron aquellos que correspondieron a los casos descritos en los criterios de selección.
5. Se realizó la captura de las variables clínicas y patológicas de los expedientes en una hoja de cálculo en una computadora personal.

6. Se realizó el análisis de los datos y se elaboraron tablas de frecuencia y gráficos descriptivos.

Modelo conceptual



Descripción de variables

1. *Variable dependiente*

- **Porcentaje de respuesta**

Definición Conceptual:

Es la cantidad que corresponde proporcionalmente a una parte de cien, tomando en cuenta mejoría del tratamiento.

Definición Operacional:

La respuesta se tomará en cuenta de acuerdo al tamaño residual del tumor, marcadores tumorales, estado funcional y número y sitio de metástasis después de recibir el régimen de quimioterapia.

Tipo de Variable:

Nominal

Unidades de medición

Porcentaje

Respuesta:

- Completa: corresponde al 100%
- Parcial: más del 50%
- Enfermedad estable: no hubo cambio o fue menor del 50%
- Progresión: hubo aumento de la enfermedad.

2. Variables Independientes

Variables demográficas y clínicas

- **Edad.**

Definición Conceptual:

Edad: (Del lat. *Aetas*, *-ātis*).

Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.

Definición Operacional:

El número de años cumplidos, referidos por el paciente desde su nacimiento a la fecha del diagnóstico de cáncer de testículo.

Tipo de Variable:

Cuantitativa, continua, de razón.

Unidades de medición

Años

- **Quimioterapia empleada.**

Definición Conceptual:

Cualquier tratamiento médico basado en sustancias químicas.

Definición Operacional:

Reporte en el expediente de quimioterapia basada en bleomicina, etopósido y cisplatino.

Tipo de Variable:

Nominal, Cualitativa, politómica.

Unidades de medición

Respuesta, sin respuesta.

- **Número de ciclos de quimioterapia.**

Definición Conceptual:

Definición Operacional:

Reporte en el expediente de ciclos completos de quimioterapia recibidos.

Tipo de Variable:

Cuantitativa, Continua, de razón.

Unidades de medición

Número de ciclos.

- **Tipo de tumor de acuerdo a la clasificación histológica.**

Definición Conceptual:

.Definición Operacional:

De acuerdo al reporte de la biopsia en la que se realizó el diagnóstico de cáncer de testículo de acuerdo a la clasificación (AJCC) de la para tumores células germinales

Tipo de Variable:

Nominal, cualitativa, politómica.

Unidades de medición

- **Tamaño tumoral.**

Definición Conceptual:

Definición Operacional:

De acuerdo al reporte del expediente el tamaño del tumor de testículo previo a cualquier tratamiento

Tipo de Variable:

Cuantitativa, continua, razón.

Unidades de medición

Centímetros

- **Estadio clínico.**

Definición Conceptual:

Definición Operacional:

De acuerdo al reporte del expediente el involucro ganglionar y al tamaño del tumor, marcadores tumorales de acuerdo a la clasificación de la AJCC

Tipo de Variable:

Cuantitativa.

Unidades de medición

ECIIC, EC IIIA, ECIIIB, ECIIC

Recursos Humanos

La recolección de datos y revisión de expedientes se realizó por Gabriela Alamilla García, tesista.

El análisis de los resultados se realizó por Gabriela Alamilla García, tesista.

Todos los procedimientos se supervisaron por el comité tutorial del proyecto; Dra. Cristina Alvarado Silva y el Dr. Francisco García Rodríguez en colaboración de los médicos del servicio de Oncología del Hospital Juárez de México.

La revisión intelectual de la elaboración del protocolo y de los resultados se realizó por el grupo de investigadores, la Dra. Gabriela Alamilla García, la Dra. Cristina Alvarado Silva y el Dr. Francisco García Rodríguez

Recursos materiales

Expedientes clínicos, libros de reportes de biopsias del servicio de patología del Hospital de Juárez de México, secretaria de salud.

8. ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS

El análisis descriptivo se realizó de acuerdo con la escala de medición de las variables; para las cualitativas frecuencias simples y porcentajes.

Análisis inferencial: para variables categóricas se utilizara prueba Rho de Spearman, Pearson y Tau_b de Kendall. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos. Se asignaron los valores de p a dos colas y se ajustaron para comparaciones múltiples cuando aplicó. Se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics 20 para todos los análisis.

9. CONSIDERACIONES ETICAS

Este protocolo ha sido diseñado respetando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial, promulgado en 1964, y enmendada en Tokio en 1975. Además este protocolo se apega a la 35ª Asamblea Médica Mundial de Venecia, Italia en 1983, la 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en 1989, la 48ª Asamblea General Somerset West en Sudáfrica 1996, y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia en octubre 2000.

El protocolo se sometió a aprobación por el comité local de investigación y ética del Hospital Juárez de México.

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud se trata de un estudio sin riesgo, dado que únicamente se utilizó información proveniente del expediente clínico. No se hizo intervención en el tratamiento de las pacientes ni se modificó éste.

En cuanto al consentimiento informado, se exentó ya que al tratarse de una revisión retrospectiva de la información y por la patología que se trato algunos casos pudiesen haber fallecido o no ser localizables para la obtención del mismo.

10. RESULTADOS

En el periodo de enero del 2005 a diciembre del 2011, en el Hospital Juárez de México se atendieron a 247 pacientes con tumores germinales de testículo, de estos 144 correspondían a tumores no seminoma o mixtos. Se excluyeron del protocolo a 114 pacientes por las siguientes razones: no se localizaron 12 expedientes en el archivo clínico, 8 expedientes no tenían los datos completos o solo se encontró expediente provisional, 32 pacientes se diagnosticaron en etapas tempranas y solo recibieron manejo quirúrgico, a 14 pacientes se les realizó diagnóstico en nuestro centro pero no recibieron manejo en el, 6 pacientes eran menores de 16 años y se trataron en el servicio de pediatría con distintos esquemas de quimioterapia y 42 pacientes que correspondían a etapas clínicas avanzadas no recibieron esquema BEP por falta de recursos económicos, por lo que se manejaron con otro régimen. Se incluyeron para el estudio a 30 pacientes, la edad de estos oscilo entre los 17 y 33 años, con una media de 24 años (ver tabla 1).

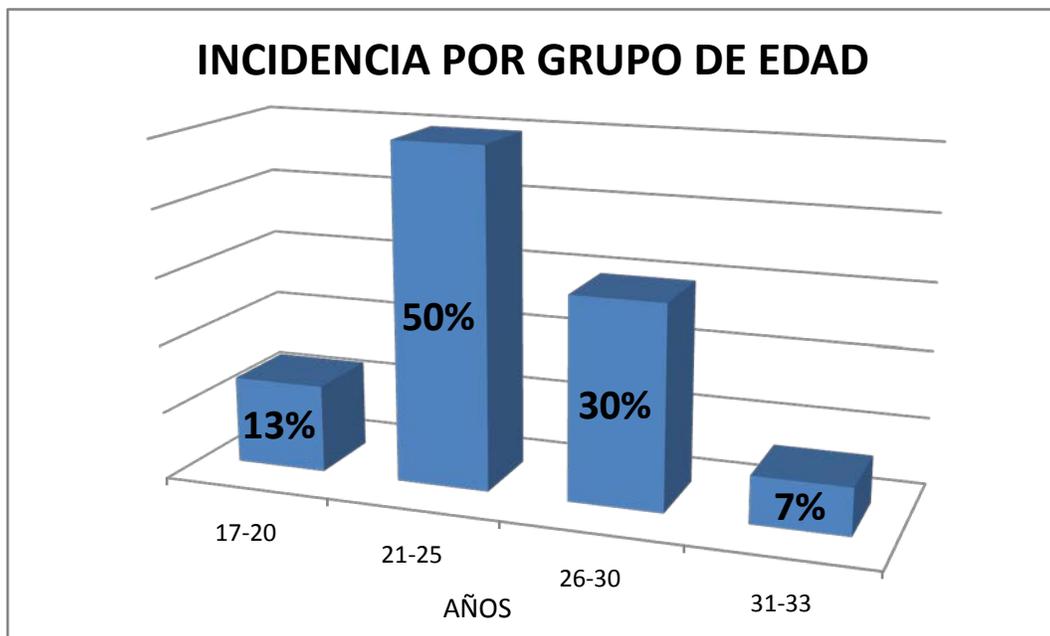


Tabla 1. Incidencia de acuerdo a grupos de edad. Se observa que el grupo de edad con mayor incidencia es entre los 21 a 25 años.

Se incluyeron etapas clínicas IIC en adelante, el mayor número de pacientes incluidos en el trabajo se estadificaron como IIIC (ver tabla 2).

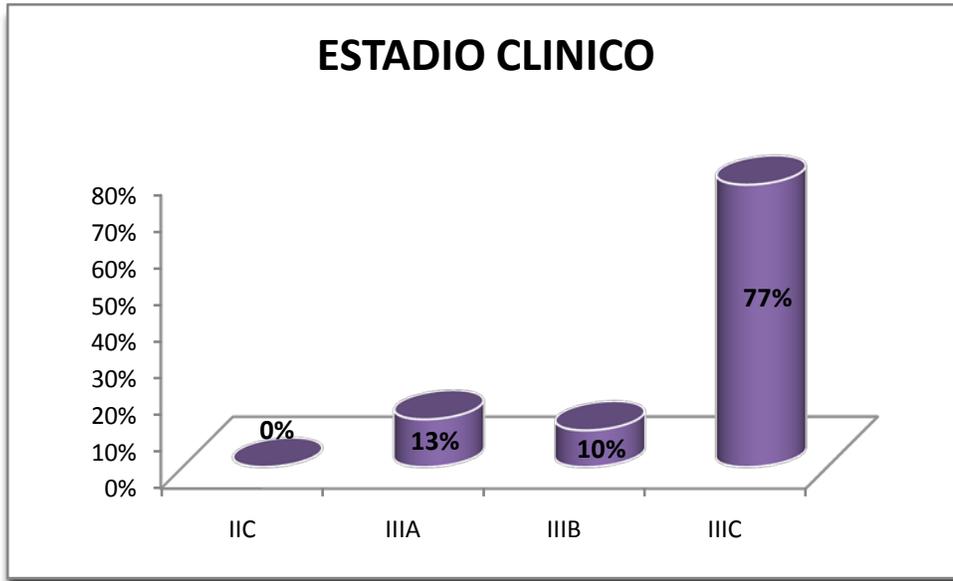


Tabla 2. Incidencia de acuerdo a estadio clínico

De los pacientes incluidos en el estudio 24% inicialmente se clasificaron como alto riesgo por presentar marcadores tumorales elevados de acuerdo a la clasificación del consenso internacional de tumores de células germinales (ver figura 1).

Tabla de riesgo para tumores de células germinales no seminoma de acuerdo al Grupo Internacional de Colaboración para Cáncer de Células Germinales (IGCCCG).		
Bajo riesgo AFP < 1000 ng/mL HCG < 5000 mIU/ml LDH < 1.5 x N Metástasis no pulmonares (-) Tumor gonadal ó retroperitoneal	Riesgo intermedio AFP 1000-10000ng/mL HCG 5000-50000mIU/mL LDH 1.5-10 x N Metástasis no pulmonares (-) Tumor gonadal ó retroperitoneal	Alto riesgo Tumor mediastínico Metástasis no pulmonares(+) AFP > 10000 HCG > 50000 LDH > 10 x N

Fig. 1 Escala de riesgo según la IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) del 2002

Los subtipos histológicos en el estudio fueron: tumores germinales no seminoma (teratoma maduro e inmaduro, senos endodérmicos, coriocarcinoma y teratocarcinoma) o mixtos (seminoma y no seminoma). En los resultados obtenidos de nuestra revisión observamos que en nuestra población no hubo un subtipo histológico predominante, el 87% de los pacientes presentaban 2 o más subtipos histológicos en la orquiectomía, aunque en la mayoría a pesar de que presentaban distintos subtipos, en el 76% de estos, alguno predominaba en más del 50% del tejido enfermo. (Ver tabla 3).

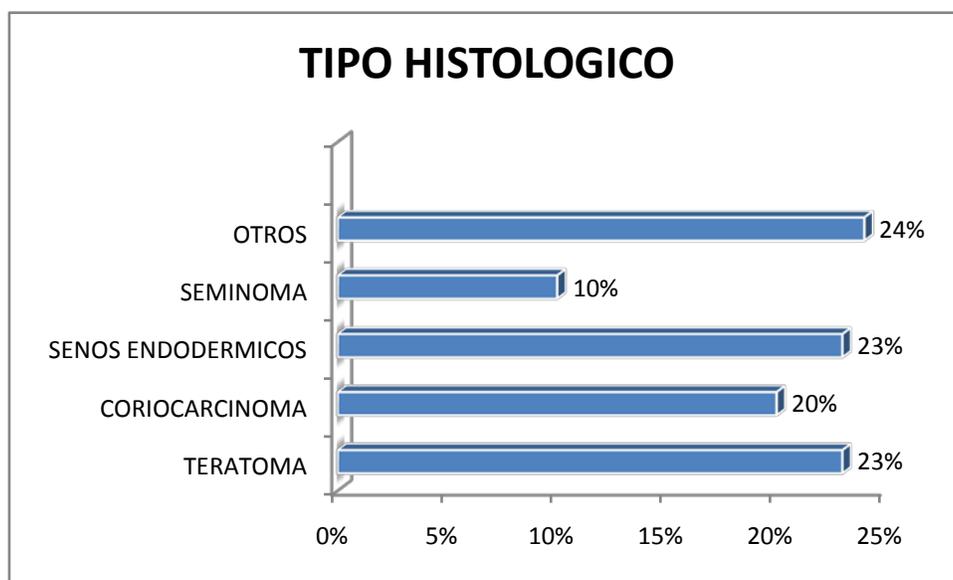


Tabla 3. Incidencia de subtipos histológicos, en el gráfico se muestra el subtipo histológico predominante en la muestra con un porcentaje mayor al 50%. En el grupo de otros se incluyeron los pacientes que presentaron diversos subtipos histológicos sin que presentaran más del 50% de ningún subtipo.

De acuerdo con los resultados obtenidos podemos observar que la mayor parte de los pacientes presento enfermedad en retroperitoneo y pulmón, sin embargo el 27% presento enfermedad en otros sitios, la mayoría como adenopatías cervicales unilaterales o bilaterales, un paciente con enfermedad subcutánea en tórax posterior, un paciente con metástasis a duodeno, la cual fue su manifestación

inicial, uno con enfermedad en escroto y uno con implantes peritoneales. (Ver tabla 4)

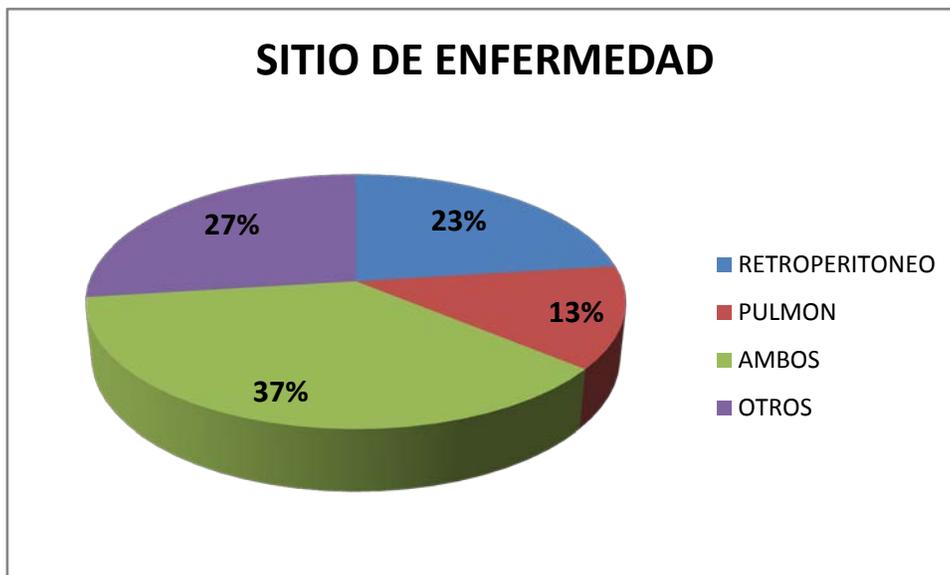


Tabla 4. Sitio de enfermedad: retroperitoneo, pulmón, retroperitoneo y pulmón, otros sitios.

Encontramos que la un porcentaje importante de los pacientes cursaron con enfermedad voluminosa y de alto riesgo, representando el 24%, de riesgo intermedio el 30% y 46% con bajo riesgo; de estos pacientes observamos que con el empleo de quimioterapia 17 (57%) de los presentaron respuesta completa, 6 pacientes (20%) obtuvieron respuesta parcial, 1 paciente (3%) permaneció con enfermedad estable y 6 pacientes (20%) presentaron progresión de la enfermedad. Los pacientes que presentaron respuesta parcial al régimen BEP y no fueron candidatos a manejo quirúrgico, con marcadores elevados se manejaron con una segunda e incluso tercera línea de rescate. Los regímenes que se usaron como segunda y tercera línea fueron: VIP (etopósido, ifosfamida y cisplatino), VeIP (vinblastina, ifosfamida y cisplatino), paclitaxel, cisplatino e ifosfamida y en 3 pacientes por motivos económicos fue necesario utilizar esquema CISCA

(cisplatino, ciclofosfamida y adriamicina), a pesar de que no es una quimioterapia de elección para segunda línea de tratamiento. (Ver tabla 5).

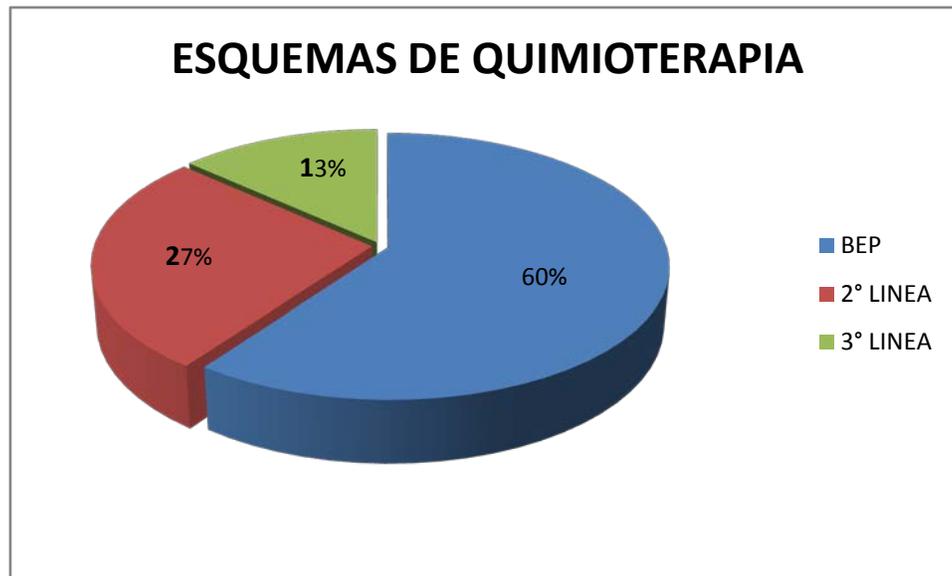


Tabla 5. Numero de esquemas de quimioterapia

El análisis estadístico se realizó usando el programa IBM SPSS Statistics 20, se correlacionaron la respuesta al régimen BEP con estadio clínico, subtipo histológico, edad y cuantificación de marcadores tumorales (α -fetoproteína, fracción β de gonadotropina coriónica y deshidrogenasa láctica). Los resultados obtenidos de acuerdo al análisis estadístico fueron similares con lo descrito en la literatura: pacientes en los cuales se documentó componente teratoma maduro fueron los que fallaron al régimen BEP, con una correlación de Pearson de 0.354 con una $p=0.055$.

En cuanto a la relación de marcadores tumorales y respuesta encontramos que los niveles de alfa-fetoproteína y fracción beta de gonadotropina si tuvieron una correlación estadísticamente significativa con prueba de Pearson de 0.373 con

una $p=0.042$ para la alfafetoproteína y un valor de 0.368 con $p=0.045$ para la fracción beta.

Al correlacionar la edad y el estadio clínico con la respuesta al régimen no tenemos significancia estadística para ninguna de las pruebas.

11. DISCUSION

Como lo descrito en la literatura el esquema estándar de tratamiento para estos pacientes fue a base de régimen BEP (bleomicina 30UI por día durante 3 días, cisplatino 20mg/m² por día y etopósido 100mg/m² por día ambos durante 5 días); Algunos de estos pacientes presentaron neutropenia en distintos grados, los que la presentaron en grado 4 requirieron tratamiento soporte con factor estimulante de granulocitos de manera profiláctica para evitar la complicación de neutropenia febril. Aunque no es el objetivo del trabajo, cabe mencionar que observamos toxicidad hematológica de acuerdo a lo reportado en la literatura, llamo la atención el caso de un paciente que presentó respuesta parcial al 4to ciclo de BEP, no siendo posible el manejo quirúrgico por gran volumen tumoral retroperitoneal, recibe línea de rescate, de la cual solo se aplica un ciclo de tratamiento, por presentar trombocitopenia grado 2 persistente, por lo que se propuso radioterapia paliativa, sin embargo el paciente abandono tratamiento.

En relación al estadio clínico consideramos que el tener enfermedad voluminosa podría ser un factor pronóstico adverso, sin embargo, queda muy claro que los factores pronósticos más importantes en los pacientes con tumores germinales no seminomatosos es el subtipo histológico que va en relación con los marcadores tumorales y la respuesta a tratamiento, ya que con el empleo de quimioterapia observamos en los pacientes que presentaron respuesta completa, que los marcadores negativizaron entre el 2° y 3er ciclo de quimioterapia, lo cual nos habla de la sensibilidad al régimen de tratamiento, mientras que los pacientes que permanecían con marcadores elevados después del 3er ciclo de quimioterapia cursaron con enfermedad estable o en algunos casos con progresión de la enfermedad, lo que nos traduce resistencia al tratamiento.

De acuerdo a los resultados obtenidos en nuestro análisis encontramos que los pacientes con estirpes donde predomino el coriocarcinoma, senos endodérmicos y teratoma inmaduro fueron los que respondieron al régimen BEP, esto es debido a que son tumores con un índice de proliferación celular elevado y es una de las racionales para la eficacia del manejo sistémico. Los teratomas maduros, en

contraparte, son tumores con un índice de crecimiento bajo, que le confiere nula respuesta al empleo de quimioterapia, de tal manera que los pacientes con este componente no son candidatos al empleo de quimioterapia.

La edad y el estadio clínico no tuvieron impacto en la respuesta al tratamiento, era esperado que la edad no presentara diferencias estadísticamente significativas pues prácticamente todos los pacientes que presentan este tipo de tumor son jóvenes. En cuanto al estadio clínico llama la atención que no encontráramos diferencias estadísticamente significativas, esto lo atribuimos a que la mayoría de estos estaban en un solo estadio clínico (IIIC).

Contrario a lo que inicialmente se planteo en este estudio el porcentaje de respuesta a quimioterapia BEP en nuestro centro es elevado (57% respuesta completa) sin embargo si es menor al reportado en la literatura, esto como se menciona en los antecedentes consideramos es al estadio tan avanzado en que se presentan nuestros pacientes.

12. CONCLUSIONES

Con el análisis realizado en nuestra población concluimos que el subtipo histológico es un factor importante para determinar respuesta en los pacientes con cáncer testicular. Aunque no fue estadísticamente significativo en este estudio consideramos que no se puede omitir la importancia del estadio clínico y el tamaño tumoral que va íntimamente ligado al estadio para el pronóstico de los pacientes. La edad no represento diferencia alguna para la respuesta presentada. Una interesante conclusión a la llegamos con este estudio, aunque no está descrito en la literatura, es que el nivel socioeconómico y educativo influyen en la tasa de mortalidad de este tipo de tumores, pues pudimos observar que la mayoría de nuestros pacientes llegaron en estadios muy avanzados y de estos una gran cantidad no pudo recibir el esquema estándar de tratamiento por motivos económicos, lo cual les confiere un pronóstico más ominoso.

13. REFERENCIAS

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>. 2010.
 - a. Ref Type: Internet Communication
2. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. Dirección General de Epidemiología (DGE). *Base de datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2004-2006 (RHNM). Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE)*. [México]: Secretaría de Salud.
3. http://www.inegi.org.mx/lib/olap/general_ver4/MDXQueryDatos.asp?#Regreso&c=11144. 2010.
 - a. Ref Type: Internet Communication
4. Guía clínica sobre el cáncer de testículo. P. Albers, W. Albrecht, F. Algaba, et al. European Association of Urology 2010
5. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol* 2004;22:2-14.[PMID: 15034740]
6. Hanna N, Timmerman R, Foster R, et al. Testis cancer. In: Kufe D, Pollock R, Weichselbaum R, et al (eds): *Cancer Medicine*. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2003:1747-1768.
7. Moller H, Cortes D, Engholm G, et al. Risk of testicular cancer with cryptorchidism and with testicular biopsy: Cohort study. *Br J Med* 1998;317:729-730.[PMID: 9732342]
8. Giwercman A, Brunn E, Frimodt-Moller C, et al. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathologic abnormalities in testes of men with cryptorchidism. *J Urol* 1989;142:998-1001.[PMID: 2571738]
9. Dieckmann KP, Pichlmeier U. The prevalence of familial testicular cancer: An analysis of two patient populations and a review of the literature. *Cancer* 1997;80:1954-1960.[PMID: 9366298]
10. Summers Gill G, Goker H, Weber-Hall S, et al. Molecular cytogenetic analysis of adult testicular germ cell tumors and identification of regions of consensus copy number change. *Br J Cancer* 1998;77:305-313.

11. Kersemaekers A-MF, Mayer F, Molier M, et al. Role of p53 and MDM2 in treatment response of human germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2002;20:1551-1561.[PMID: 11896104]
12. Brooks HD, Pagliaro LC, Lim ZD, Pisters LL, Tannir NM. Chapter 36. Germ Cell Tumors. In: Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA, eds. *The MD Anderson Manual of Medical Oncology*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
13. Light PA. Tumour markers in testicular cancer. *J R Soc Med* 1985;78(Suppl 6):19-24.
14. Yuasa T, Yoshiki T, Ogawa O, et al. Detection of alpha-fetoprotein mRNA in seminoma. *J Androl* 1999;20:336-340.[PMID: 10386812]
15. Mencil PJ, Motzer RJ, Mazumdar M, et al. Advanced seminoma: Treatment results, survival, and prognostic factors in 142 patients. *J Clin Oncol* 1994;12:120-126.[PMID: 7505805]
16. Lawrence Einhorn, Stephen Williams, et al. High-Dose Chemotherapy and Stem-Cell Rescue for Metastatic Germ-Cell Tumors. *N Engl J Med* 2007;357:340-8.
17. Brandon Hayes-Lattin, Craig R. Nichols, MD. Testicular Cancer: A Prototypic Tumor of Young Adults. *Semin Oncol*. 2009 October ; 36(5): 432–438.
18. Van Dijk MR, Steyerberg EW, Habbema JD. Survival of non-seminomatous germ cell cancer patients according to the IGCC classification: An update based on meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2006 May; 42(7):820-6.
19. Bray F, Ferlay J, Devesa SS, et al. Interpreting the international trends in testicular seminoma and nonseminoma incidence. *Nat Clin Pract Urol* 2006;3:532-543.[PMID: 17031378]
20. Toshiaki Tanaka, Hiroshi Kitamura, Atsushi Takahashi, Naoya Masumori and Taiji Tsukamoto Long-term Outcome of Chemotherapy for Advanced Testicular and Extragonadal Germ Cell Tumors: A Single-center 27-year Experience *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(1)73–78
21. Masafumi Kumano, Hideaki Miyake et al., prognostic analysis of Japanese men with metastatic germ cell tumors showing favorable response to

- bleomycin, etoposide and cisplatin as first line chemotherapy. *Acta Urol, Jpn.* 53: 851-856, 2007
22. Robert J. Motzer , Joel Sheinfeld Poor-Risk Testicular Cancer and High-Dose Chemotherapy *Journal of Clinical Oncology*, Vol 21, No 22 (November 15), 2003: pp 4073-4074
 23. Curado MP, Edwards B, Shin R, et al., editors. Cancer incidence in five continents, 9. Lyon, France: International Association for Research on Cancer; 2007. IARC Scientific Publications No. 160.
 24. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Bray F, Gjerstorff ML, Klint A, et al. NORDCAN----a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. *Acta Oncol.* 2010;49:725---36.
 25. WHO histological classification of testis tumours. En: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editores. Pathology and genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: IARC Press; 2004. p. 250---62.
 26. Jones A, Fergus JN, Chapman J, Houghton L. Is surveillance for stage I germ cell tumours of the testis appropriate outside a specialist centre? *BJU Int.* 1999; 84:79---84.
 27. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, Fossa SD, Mead GM, de Wit R, et al. Impact of the treating institution on survival of patients with “poor-prognosis” metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:839---46.
 28. Capitanio U, Jeldres C, Perrotte P, Isbarn H, Crépel M, Cloutier V, et al. Population-based study of perioperative mortality after retroperitoneal lymphadenectomy for nonsemi-nomatous testicular germ cell tumors. *Urology.* 2009;74:373---7.
 29. Fléchon A, Tavernier E, Boyle H, Meeus P, Rivoire M, Droz JP. Long-term oncological outcome after post-chemotherapy retro-peritoneal lymph node

dissection in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumour. *BJU Int.* 2010;106: 779---85.

- 30.** Shelley MD, Burgon K, Mason MD. Treatment of testicular germ-cell cancer: a Cochrane evidence-based systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2002;28:237---53.
- 31.** Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the Euro-pean Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol.* 2008;53:478---96.