



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO DE  
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

CURSO ESPECIALIDAD RADIO-ONCOLOGÍA

***RADIOTERAPIA EN RESIDUAL POSTQUIMIOTERAPIA PARA ESTADIOS  
AVANZADOS DE SEMINOMA PURO: ANALISIS DE PACIENTES  
TRATADOS CON RADIOTERAPIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
CANCEROLOGIA ENTRE 2005- 2014***

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
RADIO-ONCOLOGÍA**

AUTORES

DRA. RUBI RAMOS PRUDENCIO

MEDICO RESIDENTE DE QUINTO AÑO DE LA ESPECIALIDAD EN RADIO-  
ONCOLOGIA "INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA"

DIRECTOR

DR. FEDERICO MALDONADO MAGOS

MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE RADIOTERAPIA UROLOGICA  
"INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA"

MEXICO DF 2015



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.

## SINTESIS

**OBJETIVOS:** Evaluar los resultados oncológicos en pacientes con seminoma estadios avanzados con residual postquimioterapia sometidos a radioterapia de consolidación.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó una revisión retrospectiva en la base de datos del Instituto Nacional de cancerología, se identificaron 672 pacientes con diagnóstico de seminoma en un periodo de 2005 al 2014. Se incluyeron un total de 72 pacientes con los siguientes criterios de inclusión: histología seminoma, estadios clínicos IIC y IIIC tratados con quimioterapia basada en cisplatino de primera línea y posteriormente radioterapia de consolidación con dosis de 30-36Gy al residual. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) y con el programa EPI-Info versión 6.04. Las curvas de supervivencia fueron calculadas mediante el método de Kaplan-Meier. Los factores pronósticos fueron evaluados por log-rank test. La asociación de factores pronóstico se utilizó el análisis de correlación de Pearson.

**RESULTADOS:** De los 72 pacientes que se incluyeron el 100% fueron histología seminoma, la mediana de edad 36.3(16-68años). Al diagnóstico 42 pacientes (58%) presentaban estadio avanzado ( $\geq$  IIC según la clasificación TNM-AJCC). De los 72 pacientes llevados a quimioterapia, 70 (97.2%) alcanzaron una respuesta parcial, 1 paciente se mantuvo con enfermedad estable, 1 paciente progresó durante el tratamiento y recibió 2da línea de QT con TIP. Se realizó cirugía de las masas residuales retroperitoneales en 5 casos, con RHP sin evidencia de neoplasia y uno se reportó con tumor viable.

Con una mediana de seguimiento de 36 meses (2 – 139 meses), en el momento del análisis 57 pacientes (79.2%) estaban vivos libres de enfermedad, solo 3 pacientes (4.2%) fallecieron durante el seguimiento, 6 (8.3%) se encontraban vivos con enfermedad estable y 4 pacientes del grupo de los que progresaron se perdieron en el seguimiento. En el análisis univariable el único factor pronóstico asociado a supervivencia libre de enfermedad fue el tipo de

quimioterapia administrada ( $p=0.028$ ) . La supervivencia relativa fue del 96% para todos los pacientes. El índice de Sobrevida Libre de Enfermedad a 3 y 5 años fue de un 50%, y 18% respectivamente. La media fue de 44 meses (37.9 - 50.1) y a la mediana fue de 39 meses (33.1 – 44.8). En el análisis de correlación de Pearson los factores pronósticos asociados a SLE fueron los niveles de DHL iniciales y postradioterapia  $P= 0.003$ , y tipo de quimioterapia  $P= 0.006$ .

**CONCLUSIÓN:** El tratamiento secuencial de quimioterapia y radioterapia es un esquema aceptable y tolerable en los pacientes con seminoma puro y enfermedad retroperitoneal voluminosa con buenos resultados superiores a los de la literatura, y podríamos considerarla una opción de tratamiento para este grupo de pacientes. Son necesarios estudios prospectivos que permitan la confirmación de estos resultados

## CONTENIDO

<b>1.- Antecedentes .....</b>	<b>5</b>
<b>2.- Justificación .....</b>	<b>40</b>
<b>3.- Hipótesis o pregunta de investigación .....</b>	<b>41</b>
<b>4.- Objetivos .....</b>	<b>42</b>
<b>5.- Material y métodos .....</b>	<b>43</b>
<b>6.- Consideraciones éticas.....</b>	<b>48</b>
<b>7.- Resultados .....</b>	<b>49</b>
<b>8.- Discusión .....</b>	<b>59</b>
<b>9.- Conclusiones .....</b>	<b>61</b>
<b>10.- Bibliografía .....</b>	<b>62</b>

# **1.- ANTECEDENTES**

## **1.1 INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGIA**

### **1.1.1 INTRODUCCIÓN**

El cáncer testicular representa alrededor del 1 al 1.5% del total de la incidencia de los tumores del sexo masculino, es uno de los tipos de cáncer que más han aumentado en los últimos 30 años, sobre todo en países desarrollados como EEUU y Reino Unido. Esto probablemente asociado a cambios epigenéticos y microambientales. En los Estados Unidos de Norteamérica, se estima que en 2015 serán diagnosticados 8430 nuevos casos de tumores testiculares. (1) Es importante mencionar en este punto que la incidencia de este tipo de tumores guarda una relación importante con el área geográfica, siendo más altas en poblaciones caucásicas, especialmente países del Norte de Europa (Suiza, Alemania, Dinamarca, Austria y Noruega) donde se alcanzan cifras cercanas a 9 por cada 100,000, y presentándose con menor frecuencia en África o Asia con una frecuencia de <1 por cada 100,000. En México, se estiman 1742 nuevos casos y 443 muertes por año.

A pesar del aumento de la incidencia del cáncer testicular, se ha producido una reducción significativa de la mortalidad y mejoría en la supervivencia. Durante la década de los setenta con la introducción de la quimioterapia basada en cisplatino se observó un aumento en la supervivencia a 10 años para seminoma del 81% al 95% mientras que para no seminoma fue de 54% al 92%.

El tipo histológico varía, aunque existe un predominio claro de los tumores de células germinales (TCG) de hasta un 95%, los cuales se encuentran divididos en dos grandes subgrupos histológicos: seminoma y no seminoma. El 5% restante engloba tumores no germinales testiculares principalmente aquellos que derivan de los cordones sexuales (tumores de células de Leydig y Sertoli, tumores de las células de la granulosa y los tumores del estroma primitivo gonadal) y los derivados de las células del estroma no específico (fibroblastos, nervios,

angioblastos, células musculares lisas) y estructuras paratesticulares (cubiertas testiculares, rete testis y cordón espermático).

Sin duda constituye el tumor sólido más frecuente en el varón entre los 15 y 45 años de edad. Tiene una distribución trimodal con un primer pico de incidencia en la infancia en torno a los 2 años de edad, un segundo pico en el adulto joven y finalmente un tercer pico en mayores de 60 años. La distribución histológica también varía de acuerdo a la edad, el seminoma puro se diagnostica con mayor frecuencia entre los 30 y 34 años, mientras que los no seminomas son por lo general son diagnosticados 5 a 10 años antes. En el niño la histología predominante suele ser el tumor del senos endodérmicos. En pacientes mayores de 60 años observamos una tendencia al desarrollo de tumores no germinales tipo linfoma no Hogkin y sarcoma.

La gran mayoría de los TCG surgen de forma primaria en los testículos y < 5% su presentación es extragonadal (EGGCT) principalmente retroperitoneo, mediastino o SNC.

En cuanto a la bilateralidad, existe un ligera preponderancia en la afectación del testículo derecho (55% respecto al izquierdo) si bien ésta tendencia parece ir decreciendo de forma inversamente proporcional a la edad de los pacientes. Esto probablemente asociado a que existe mayor dificultad del descenso de los testículos derechos respecto a los izquierdos. La afectación sincrónica de ambos testículos es rara (< 1%) estimándose la afectación bilateral secuencial entre el 1-6% de los tumores germinales testiculares

### **1.1.2 ETIOLOGIA**

El único factor de riesgo que se ha asociado de forma significativa al riesgo de padecer cáncer testicular es la criptorquidea. Aproximadamente un 7-10% de los pacientes con cáncer testicular tienen antecedentes de criptorquidea (hasta un 30% en recién nacidos prematuros). Se han propuestos varios factores implicados en el testículo criptoorquídico como inductores de carcinogénesis : el principal

sería la “disgenesia gonadal”, interferencias en la regulación endocrina y paracrina, alteraciones en la morfología de las células germinales, alteraciones en la termorregulación testicular sin embargo aún no están claros. Actualmente el riesgo de malignización se sitúa en torno a un riesgo relativo de 6. Se cree que el mal descenso testicular jugaría un papel de promoción de la carcinogénesis incrementando el riesgo de cáncer unas 30 veces en los casos de testículos localizados en el conducto inguinal y hasta 100 veces a nivel intraabdominal.

Otras alteraciones genéticas incluyendo Síndrome de Down y síndrome de Klinefelter, se han asociado a un incremento en el riesgo de cáncer testicular (2). Aproximadamente el 2% de los pacientes reportan historia familiar de cáncer testicular lo que conlleva a un riesgo de desarrollo de cáncer testicular de 6-10 veces en familiares de primer grado (3). Se han estudiado muchos otros factores (vasectomía, hernia inguinal, factores hormonales, nutricionales, exposición a tóxicos), pero no hay resultados concluyentes.

Recientemente se han identificado 19 loci genéticos que confieren una predisposición a cáncer testicular (neoplasia intratubular in situ), los cuales nos han proporcionado una visión de los posibles mecanismos genéticos y biológicos de la oncogénesis en tumores de células germinales entre ellos el más implicado es el gen 12p21 que codifica proteínas implicadas en la vía de señalización KITLG-KIT (4), otras vías de desarrollo de células germinales/diferenciación, función de las telomerasas, ensamblaje de los microtúbulos y reparación del daño al ADN. La fuerza de los marcadores de riesgo identificados en TCG se encuentra entre los más altos de cualquier tipo de cáncer y la puntuación de riesgo poligenico demuestra un estatus superior en comparación con el cáncer de mama y próstata. Sin embargo a causa de la baja frecuencia y buen pronóstico de la enfermedad no se apoya el screening genético en TCG. (5)

La disparidad racial y la distribución geográfica de cáncer de testículo sugieren una vinculación genética con el fenotipo caucásico pero aun no se ha identificado un alelo con alta penetrancia.



En resumen el origen de los tumores de células germinales surgen de testículos predispuestos al desarrollo de malignidad además de una combinación de predisposición familiar y desequilibrio hormonal intrauterino y más tarde influenciado por factores ambientales.

## 1.2.- CLASIFICACION ANATOMOPATOLÓGICA

La **clasificación** patológica recomendada para tumores germinales testiculares es la modificada de la OMS (tabla 1).

---

**Tabla 1 Clasificación de los tumores testiculares (OMS)**

---

### **1. Tumores de células germinales**

- Neoplasia intratubular de células germinales (NICG).
- Seminoma (Incluye los casos con células de sincitiotrofoblasto).
- Seminoma espermatocítico (incluye componente con sarcoma)
- Carcinoma embrionario.
- Tumor Yolk Sac
- Tumores Trofoblasticos (Coriocarcinoma)
- Teratoma (Maduro, inmaduro y transformación maligna).
- Mixto

### **2. Tumores del estroma gonadal/cordones sexuales**

- Tumores de células de Leydig.
- Tumores de células de Sertoli (típica, esclerosante y de célula grande)
- Tumores de células de la granulosa
- Fibroma-tecoma
- Gonadoblastoma
- -Mixtos.

### **3. Tumores mixtos germinales/estroma gonadal**

- Tumores epiteliales de ovario
  - Tumores de los conductos colectores y rete testis
  - Tumores del estroma inespecífico.
-

### **1.2.1.- SEMINOMA**

Constituye el tipo histológico más frecuente. Macroscópicamente se caracteriza por ser una tumoración bien delimitada única o múltiple, no encapsulada y que comprime el parénquima testicular adyacente. Al corte su aspecto es multilocular de coloración amarillo-grisacea y con poca tendencia a la necrosis y hemorragia.

El patrón microscópico más característico es el denominado “Seminoma clásico” caracterizado por la existencia de lóbulos con una proliferación de células de aspecto homogéneo con citoplasma amplio y claro, núcleo hipercromático y nucléolo prominente. El estroma tumoral presenta finos tractos conectivos que delimitan lóbulos en donde se concentra un infiltrado de linfocitos T y células plasmáticas que podría confundirse con linfoma. Una característica muy frecuente en el seminoma, consiste en la extensión microscópica de las células tumorales entre los túbulos seminíferos (“crecimiento intratubular”), el cual no o debe confundirse con el carcinoma “In situ”o Neoplasia intratubular de células germinales (NITCG).(6)

Las variantes histológicas de seminoma anaplásico denominado así por la presencia de más de tres mitosis por 10 campos consecutivos de gran aumento. Se trata de una variedad cuestionada por diversos autores dado que diferentes estudios no evidencian diferencias respecto a la supervivencia entre ésta variedad y el seminoma clásico

El seminoma espermatocítico, se trata de una neoplasia diferenciada respecto al seminoma clásico. Se caracteriza por la presencia de tres tipos celulares diferenciados: células pequeñas con una morfología similar a linfocitos, células de tamaño intermedio con un núcleo que contiene estructuras filamentosas y que se asemejan espermatocitos, y células gigantes ocasionalmente polinucleadas. Este tiene una historia natural diferente, de origen incierto que suele aparecer, en edades avanzadas. La orquiectomía suele ser el único tratamiento curativo dado la rareza en el desarrollo de metástasis

Hasta un 15% de seminomas contienen células de sincitiotrofoblasto que no deben ser confundidas con elementos propios de coriocarcinoma. Estas células, son capaces de sintetizar  $\beta$ -HCG pudiendo dar lugar a elevaciones, generalmente poco importantes de dicho marcador en suero. Se desconoce el significado clínico de las células sincitiotrofoblásticas del seminoma.

Inmunohistoquímicamente es usualmente positivo para fosfatasa alcalina placentaria (PLAP), negativa para CD30, AFP y antígeno de membrana epitelial. Expresión ocasional de citoqueratinas (40%)

### **1.2.2.- HISTOLOGÍAS NO SEMINOMATOSAS**

Las histologías no seminomatosas se encuentran en aproximadamente el 55% de los tumores de células germinales e incluyen a cualquier tipo histológico distinto de seminoma o sincitiotrofoblasto.

#### **a) Carcinoma embrionario.**

Podemos encontrarlo en su forma pura en <3%, o bien combinado con otras variedades histológicas hasta en 44% de los casos. La edad de aparición del carcinoma embrionario (CE) suele ser menor que la variedad seminoma con una incidencia máxima entre los 15-30 años.

Se trata de un tumor compuesto por células embrionarias pleomórficas con núcleo vesicular, nucleolo prominente y abundante citoplasma, las cuales son indiferenciadas pero a su vez totipotenciales, lo que se traduce su capacidad para diferenciarse en componentes de las tres capas embrionarias así como derivados extraembrionarios como trofoblasto o tumor del seno endodérmico (Yolk Sac).

Macroscópicamente se presenta como una masa amarillenta de aspecto blando e irregular, de difícil delimitación respecto al parénquima testicular adyacente. Son frecuentes las áreas hemorrágicas y de necrosis.

Microscópicamente es muy característica la presencia de células con grados diversos de anaplasia con distribución irregular y cuyos límites son irregulares y

difusos a modo “pseudosincitial” adoptando una arquitectura sólida, pseudopapilar o incluso pseudoglandular.

Inmunohistoquímicamente: Expresan PLAP en 86-100 % (focal), AFP en 10-15% y B-HCG hasta 60% de casos. Puede ser positivo para citoqueratinas y de Lactógeno placentario. Expresión negativa de antígeno epitelial de membrana, CEA y Vimentina. La concentración de deshidrogenasa láctica (DHL) en suero es un importante factor pronóstico en enfermedad metastásica.

### **b) Tumor del Saco Vitelino (Yolk Sac tumor).**

Representa el 1,5% de los TCG. La variedad pura es frecuente en la infancia donde representa hasta un 75% de las formas histológicas. En el adulto es también relativamente frecuente entremezclado con otras variedades histológicas sobre todo con el carcinoma embrionario (hasta en un 45% de casos)

Macroscópicamente es indistinguible al carcinoma embrionario. Microscópicamente sus células suelen estar aplanadas con diferentes tamaños nucleares desde núcleos grandes vesiculares con citoplasmas amplios hasta núcleos aplanados y excéntricos. Podemos distinguir diferentes patrones arquitecturales

- Variedad reticular o microquística: las células presentan una vacuolización del citoplasma de contenido lipídico. Es el patrón más frecuente.
- Variedad sólida: las células se disponen en grupos sólidos. Ocasionalmente es de difícil diferenciación respecto al carcinoma embrionario.
- Variedad vesicular: se aprecian grandes formaciones quísticas revestidas de epitelio plano

Así mismo se distinguen unos patrones de diferenciación característicos: diferenciación parietal, intestinal, hepatoide y la diferenciación mesenquimal.

El estudio histológico puede evidenciar la presencia de “cuerpos embrioides” o de “Schiller-Duval” que corresponde a mesénquima vascular central rodeado de epitelio endodérmico. Dichas estructuras son poco frecuentes pudiendo estar ausentes en determinados patrones. También es frecuente la

presencia de acúmulos hialinos eosinófilos citoplasmáticos y extracelulares de difícil caracterización.

La forma de diferenciación parietal de saco vitelino no suele ser secretora de Alfa-fetoproteína lo que explica que un tumor primario productor de dicho marcador en abundancia, al recidivar no lo exprese si lo hace en la forma de diferenciación parietal de saco vitelino.

El Perfil inmunohistoquímico se caracteriza por: Expresión de AFP en el 95% de los casos. Se asocia a niveles séricos altos. Expresión de CEA sólo en zonas de diferenciación intestinal y de citoqueratinas, SALL4, PLAP, CD117.

### **c) Coriocarcinoma.**

La variedad pura es muy rara representando tan sólo un 0,5% de las formas histológicas observadas. Suele encontrarse formando parte de otras formas histológicas hasta en un 15% de los casos de TGNS mixtos.

Se trata de una forma extremadamente agresiva y con tendencia a la diseminación a distancia (principalmente vía sanguínea) en etapas muy precoces de la enfermedad. Ocasionalmente se detecta por la sintomatología clínica que ocasionan sus metástasis (hemorragia cerebral o hemoptisis por afectación a SNC y pulmón respectivamente).

Macroscópicamente presenta un aspecto de tumoración de difícil delimitación y aspecto hemorrágico. Microscópicamente se observan espacios vasculares hemorrágicos alrededor de los cuales se disponen los elementos de citotrofoblasto, compuesto de células aisladas mononucleadas con atipias nucleares y citoplasma claro ligeramente granular, y elementos de sincitiotrofoblasto caracterizado por células multinucleadas con núcleos pequeños y citoplasma abundante con vacuolas. Para el diagnóstico de coriocarcinoma es indispensable dicho componente "difásico" con el fin de diferenciarlo del componente de sincitiotrofoblasto que encontramos formando parte de otras neoplasias de células Germinales. Inmunofenotípicamente se caracteriza por expresión elevada de B-HCG sobre todo a nivel del sincitiotrofoblasto. Presentan negatividad para PLAP y antígeno epitelial de membrana

#### **d) Teratoma.**

Se trata de una variedad histológica caracterizada por estar originada de células con capacidad pluripotencial y por tanto formada por tejidos de las tres hojas embrionarias (endodermo, mesodermo y ectodermo) .Dichos tejidos no son habituales en el órgano de desarrollo de la neoplasia. Las formas puras son más frecuentes en la edad pediátrica mientras que en el adulto es más frecuente hallarlo junto con otros tipos histológicos como el carcinoma embrionario (“teratocarcinoma”) o el seminoma. (7)

Macroscópicamente presenta áreas sólidas rosadas o blanquecinas que suelen corresponder a áreas de cartílago o fibrosis. Suelen presentar áreas quísticas que traducen la presencia de luces glandulares dilatadas .

Microscópicamente podemos observar estructuras histológicas de las tres líneas germinales. Del ectodermo podemos encontrar tejido nervioso, estructuras cutáneas así como anejos (pelo y glándulas sebáceas). Del mesodermo cartílago, hueso, tejido conectivo, muscular y adiposo. Finalmente podemos encontrar epitelio respiratorio o digestivo (glándulas) procedentes de la hoja embrionaria endodérmica. Ocasionalmente dichos tejidos llegan a formar verdaderas estructuras organizadas como dientes, glándula salivar, piel etc.). Los tejidos histológicos suelen ser maduros (“teratoma maduro”) pero ocasionalmente encontramos tejidos embrionarios inmaduros como blastema renal, estroma celular atípico, neuroepitelio inmaduro, estroma con diferenciación rabiomioblástica etc , es el llamado “teratoma inmaduro”. Si alguno de los componentes tienen características de malignidad hablamos de “teratoma maligno” o sarcoma”.

A pesar de su aspecto histológico benigno, el teratoma en el adulto es maligno encontrándose adultos con teratomas puros testiculares y metástasis tanto de teratoma como no de teratoma. Se considera que los elementos no teratomatosos poseen capacidad de diferenciación hacia teratoma, y que las metástasis derivan de éstos elementos antes de su diferenciación. No produce elevación de AFP y HGC-B.

### **e) Neoplasia Intratubular de células germinales no clasificada (NITCG).**

Azzopardi en 1961 (51) y posteriormente Skakkebaek en la década de los setenta describen por primera vez la presencia de células atípicas germinales tapizando el interior de los túbulos seminíferos de los testículos de dos pacientes infértiles y que posteriormente desarrollaron un tumor invasor. A partir de dichas observaciones aumenta el interés por el estudio y el conocimiento del verdadero significado de los cambios morfológicos observados.

La presencia de células atípicas intratubulares se denominó inicialmente "carcinoma in situ" en referencia al carácter preneoplásico o preinvasor de dicha lesión si bien posteriormente se cambió su denominación a "Neoplasia intratubular de células germinales tipo no clasificada" (NITCG) dado que las células germinales no diferenciadas no tienen un origen epitelial.

La incidencia de NITCG es variable, se estima que los cambios morfológicos se encuentran en un 95% de casos en el parénquima testicular adyacente a los tumores testiculares de células germinales (a excepción del seminoma espermatocítico) principalmente en testículos postpuberales, y hasta en un 5% de las biopsias realizadas en los testículos contralaterales de los afectados de tumores de células germinales. Se estima que un 50% de los pacientes progresara a tumor invasor a 5 años y casi el 100% a 8 años.

La NITCG se identifica en la biopsia de testículos "de riesgo" para el desarrollo de tumores germinales tales como testículos criptoorquídicos (2-4%), testículos atróficos, testículos de pacientes infértiles (1%) y sobre todo en testículos contralaterales de pacientes afectados de un tumor testicular de células germinales (2.5%). (8)

Los principales aspectos morfológicos que distinguen la NITCG son: afectación de la totalidad de túbulo, presencia de células redondeadas con citoplasma amplio y claro. Núcleos grandes con nucleolo prominente y ocasionalmente múltiples. Membranas celulares nítidas, pérdida del epitelio germinal con desplazamiento de las células de Sertoli. PAS positividad citosólica por presencia de glucógeno intracitoplasmático. Expresión constante (98% casos) de fosfatasa Alcalina Placentaria (PLAP) a nivel de membrana.

El origen del NITCG no es del todo conocido pero se cree que dichas células probablemente se originarían a partir de la transformación maligna de gonocitos fetales durante las primeras semanas del desarrollo fetal, periodo extremadamente crítico en el desarrollo de la gónada masculina, posiblemente debido a un exceso de estrógenos. Dada su elevada constancia en los tejidos testiculares adyacentes a los tumores germinales testiculares, se acepta que todos los tumores testiculares de células germinales del adulto tendrían como precursor común la NITCG. Dichas observaciones no parecen ser así en el caso de los tumores germinales testiculares del niño ni en el caso de los tumores germinales extragonadales. En todo caso todavía desconocemos los eventos oncogénicos intrínsecos implicados en la progresión de NITCG a cáncer.

Se ha observado la capacidad de dichas células de infiltrar e invadir progresivamente la pared tubular con esclerohialinosis tubular progresiva y posterior extensión al intersticio tubular e incluso de infiltrar la rete testis.

La NITCG se diferencia del seminoma intratubular verdadero es que sus células tienden a producir la expansión gradual de los túbulos seminíferos por células de seminoma al contrario que las células atípicas del NITCG que se localizan basalmente. El NITCG por sí sólo no se manifiesta clínicamente, el único método válido para su diagnóstico, en pacientes con riesgo elevado, es la practicar una biopsia

### **1.2.3.- ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA MASA RESIDUAL POSTQUIMIOTERAPIA EN TUMORES GERMINALES TESTICULARES.**

Los tumores testiculares de células germinales, se caracterizan por su sensibilidad a la quimioterapia, obteniéndose índices de curación elevados. Ocasionalmente tras la finalización de la quimioterapia, se observa la persistencia de *masas residuales* principalmente retroperitoneales, requiriéndose de su resección quirúrgica con el fin de conocer la presencia de tumor viable y por tanto si, es necesario el inicio de nuevas pautas de tratamiento con quimioterapia o radioterapia. En la resección de dichas masas y su estudio histopatológico podemos encontrar la presencia de:



- **Tejido fibroso y necrótico** secundario al efecto del tratamiento médico sobre la metástasis tumoral. Es posible encontrar, en grado variable, células xantomatosas que traducen la presencia de macrófagos con abundantes vacuolas de detritus celulares intracitoplasmáticos.

- **Teratoma maduro** con grados diversos de atipia celular. La presencia de dicho teratoma se puede explicar por la presencia de fenómenos de diseminación linfática de los elementos celulares teratomatosos, fenómenos de maduración celular inducida por la quimioterapia o bien, lo más probable, por resistencia del teratoma a la quimioterapia. En cualquier caso, su resección tiene un beneficio terapéutico, ya que el teratoma maduro en su libre evolución puede producir:

- Crecimiento lento pero progresivo originando fenómenos de compresión sobre estructuras y órganos vecinos.
- Transformación maligna del teratoma hacia tipos tumorales sarcomatosos.
- Crecimiento rápido, en ausencia de elevación de marcadores tumorales, de grandes masas quísticas que pueden condicionar fenómenos compresivos potencialmente graves: **“Síndrome del teratoma creciente”**.

- **Fracciones de tumor germinal viable no teratoma.** Aproximadamente un tercio de los pacientes presentarán elementos celulares malignos tras el análisis patológico de los fragmentos extirpados tras el tratamiento quimioterápico, en ausencia de elevación de marcadores tumorales. En éstos pacientes la extirpación de dichas masas puede ser en sí curativa, si bien será necesario en la mayor parte de los casos el inicio de quimioterapias de segunda línea dado el alto índice de recidivas. Muchas veces la presencia de dichos elementos tumorales no hace más que reflejar fenómenos de resistencia a la quimioterapia.

### 1.3 HISTORIA NATURAL

La primera descripción sistemática de las vías de drenaje linfático testicular es debida a Jamieson y Dobson en la revista Lancet en 1910 (9), posteriormente Bush, Chiappa, y colaboradores (10) confirman las interconexiones de la red

linfática de drenaje testicular hacia los ganglios retroperitoneales, mediante la utilización de técnicas de linfangiografía.

En los noventas en base a los estudios de Donohue y colaboradores de la Universidad de Indiana (11), sabemos que el drenaje linfático testicular sigue una vía predecible y preferencial, ellos estudiaron el drenaje linfático de 104 tumores testiculares germinales en estadio II (afectación metastásica retroperitoneal) dividiendo el espacio retroperitoneal en once zonas anatómicas de drenaje linfático y, por lo tanto de las posibles zonas de afectación metastásica (espacio paracavo derecho, precavo, interaortocavo, espacio preoartico, paraortico izquierdo, área suprahiliar izquierda y derecha, área ilíaca izquierda y derecha, área inter-ilíaca o presacra y área de la vena gonadal o espermática). La distribución de los ganglios linfáticos positivos fue analizada dependiendo de la lateralidad del tumor primario y del estadio tumoral (< 2 cm, 2-5 cm o > 5 cm de diámetro). Los hallazgos encontrados fueron los siguientes:

- **Tumores testiculares derechos:**

El drenaje linfático de los tumores testiculares derechos tiende hacia la línea media siendo el espacio inter aorto-cava, el espacio precava y el pre-aortico (en éste orden) los afectados en estadios clínicos IIA. La zona suprahiliar derecha raramente se afecta en estadios bajos aunque puede afectarse con mayor frecuencia en estadios superiores. Así mismo las interconexiones linfáticas existentes entre los ganglios linfáticos derechos a izquierdos, pueden explicar la afectación suprahiliar izquierda que hasta en un 13% de casos aparece en tumores testiculares derechos en estadios avanzados (IIC). La afectación de los ganglios ilíacos derechos es rara en estadios bajos (4%), siendo más frecuente en estadios más avanzados de la enfermedad. La afectación para-aortica izquierda o ilíaca izquierda, es poco frecuente si no existe afectación ganglionar del área interaortocava y área ilíaca derecha respectivamente.

- **Tumores testiculares Izquierdos:**

En estos casos existe una clara predilección por el drenaje hacia los grupos ganglionares paraaorticos izquierdos y ganglios preaorticos. Posteriormente la tendencia es a la afectación ganglionar interaortocava siguiendo el trayecto de la vena gonadal izquierda y su desembocadura en la vena renal ipsilateral. La presencia de depósitos metastáticos en ganglios del área suprahiliar izquierda es infrecuente sin afectación ganglionar infrahiliar concomitante (estadios > IIC). Estadios superiores muestran la tendencia a la afectación ganglionar a través de la aorta hacía la región suprahiliar derecha justo sobre la arteria renal derecha. Ésta tendencia a la afectación ganglionar contralateral es frecuente en estadios tumorales avanzados en ambos sentidos.

La vena gonadal presenta una riqueza extraordinaria de vasos linfáticos pudiendo afectarse con frecuencia sobre todo en estadios avanzados de enfermedad, por lo que hay autores que creen imperativo la extirpación sistemática de la vena gonadal ipsilateral en todos los casos en que se plantea la práctica de una linfadenectomía retroperitoneal.

A partir de la afectación de los ganglios suprahiliares es posible el depósito metastático a nivel retrocrurol y la afectación torácica a través del hiato aórtico formado por la crura diafragmática.

Por tanto podemos concluir que el patrón de afectación metastásica retroperitoneal en cáncer testicular es fácilmente predecible en base a los estudios de drenaje linfático testicular mediante linfangiografía y sobre todo confirmados por los estudios de correlación clínico patológica.

- **Diseminación mixta linfática y hematógica:**

La afectación ganglionar en el tumor testicular se producirá a través de la numerosa red de linfáticos que acompañan a la vena gonadal hasta alcanzar el

espacio retroperitoneal. Tras la afectación de las diferentes áreas del espacio retroperitoneal, la afectación continuaría en sentido ascendente siguiendo el conducto torácico hacia las cadenas ganglionares mediastínicas y supraclaviculares (especialmente ganglios supraclaviculares izquierdos). La comunicación linfático-hematógena más común es la unión del conducto torácico con la vena subclavia. Esta constituye la vía de diseminación más frecuente en la mayoría de variedades de tumor germinal con afectación linfática y hematógena en mayor o menor grado.

- **Metástasis viscerales:**

La afectación metastásica en las neoplasias de testículo se producen a nivel ganglionar (85%) en su mayor parte, afectando el resto de metástasis a otros órganos como pulmón (30%), hígado (7%), hueso (2%) y sistema nervioso central (0,5%). suelen ser tardías en el seminoma y más precoces en los TGNS (sobre todo las variantes histológicas de carcinoma embrionario y coriocarcinoma). Solo un 10% de los pacientes presentan al diagnóstico metástasis a distancia sin evidencia de adenopatías retroperitoneales.

## **1.4 DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE**

### **1.4.1 PRESENTACIÓN CLINICA**

La presentación más común de cáncer testicular se relaciona con el lugar de origen del tumor primario y por lo general suelen debutar con la aparición de una masa palpable a nivel escrotal hasta en un 85% de los casos. En su mayoría se trata de masas indoloras de aparición más o menos insidiosa constituyendo el principal motivo de consulta de los paciente, solo en el 10% de los casos se presenta dolor de forma aguda secundario a hemorragia o efecto de masa y se ha relacionado con un rápido crecimiento de tumores germinales no seminomatosos. Ocasionalmente el diagnóstico se establece a partir de sintomatología extraescrotal derivada de la afectación metastásica retroperitoneal o a nivel visceral (tos persistente, lumbalgia, dolor abdominal o hemoptisis, etc.). Dicha

sintomatología extraescrotal junto con el síndrome constitucional constituyen los motivos de consulta más frecuentes en TG extragonadales primarios. (12)

El antecedente de trauma se observa en el 10% de los pacientes con cáncer testicular, se ha estudiado su influencia sobre la capacidad de desarrollo neoplásico en el testículo ya que conducía al reconocimiento del tumor preexistente sin embargo no ha sido concluyente. La presencia de orquiepididimitis, torsión, hidrocele, y hernias, son causantes de un mal diagnóstico y su retraso de este, con un tiempo promedio de demora de aproximadamente 26 semanas. (13-14)

Aunque casi dos tercios de los pacientes con cáncer de testículo tienen un análisis de semen anormal en la presentación, la infertilidad como presentación inicial es poco frecuente (5%). (15)

Ante la sospecha de tumor germinal testicular o extragonadal, es prioritaria la realización de una correcta y completa exploración física del paciente. En caso de masas testiculares, es indispensable descartar otras causas de crecimiento intraescrotal. Junto con una correcta exploración física y estudios complementarias como la ecografía escrotal nos van a permitir realizar un diagnóstico preciso.

#### **1.4.2.- ESTUDIOS RADIOLÓGICOS**

El diagnóstico por imagen constituye un elemento imprescindible en el manejo de los tumores germinales, tanto en el diagnóstico inicial, como en el estadiaje y la monitorización de la respuesta terapéutica. Actualmente dichas técnicas permiten evaluar y caracterizar de una forma precisa el tumor primario y reconocer la extensión loco regional y a distancia.

### **1.4.2.1 Estudios radiológicos en el diagnóstico del tumor primario:**

#### **a) Ecografía Escrotal**

La ecografía escrotal junto con la exploración física, son fundamentales para el diagnóstico inicial de masas testiculares. Su sensibilidad en la detección de un tumor testicular es prácticamente del 100 % y desempeña una función importante a la hora de determinar si la masa es intra o extratesticular además de su bajo costo y amplia disponibilidad. Las masas testiculares pueden presentar diferentes patrones sonográficos, habitualmente se presentan como lesiones ocupantes isoecoicas, hiperecoicas o hipoecoicas respecto al parénquima adyacente. Los TGNS suelen ser más heterogéneos en su ecoestructura con áreas quísticas y calcificaciones internas. Con frecuencia observamos la presencia de hidrocele reactivo acompañante. (16)

La ecografía también nos va a permitir la evaluación del testículo contralateral en el seguimiento del paciente dado el mayor riesgo que padecen éstos pacientes (2-2,5% superior que en la población normal)(17).

#### **b) Tomografía axial computarizada**

Actualmente la realización de una TAC para evaluar el tumor primario testicular no es necesaria puesto que no aporta información adicional respecto a la ecografía. En cambio es de gran utilidad en la valoración de tumores germinales extragonadales primarios retroperitoneales y sobre todo en la evaluación de masas en testículos ocultos, principalmente de localización intraabdominal.

#### **c) Resonancia magnética**

En ciertos casos cuando los hallazgos clínicos y ecográficos son no concluyentes, la IRM puede ser útil debido a su mayor capacidad para caracterizar los tejidos, con sus propiedades de intensidad de señal que permite la detección de grasa, productos sanguíneos, tejido granulomatoso y fibrosis, proporcionando información adicional en un 80% de los casos. Además facilita la diferenciación entre lesiones benignas y malignas con gran precisión (lipoma, hematoma,

pseudotumor fibroso, infarto testicular focal). La IRM se realiza después de la administración intravenosa de material de contraste con gadolinio que permite una evaluación más precisa de la vascularización de las lesiones testiculares en comparación con US Doppler color. El patrón de imagen característico del seminoma son lesiones isointensas en T1 e hipointensas en las secuencias generadas en T2. En tumores no seminomatosos la intensidad de señal es heterogéneas y la presencia de necrosis y hemorragia son características (18).

La RM del escroto ofrece una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 95 %-100 % , pero su costo elevado y menor disponibilidad no justifica su uso de forma rutinaria con fines diagnósticos.

#### **1.4.2.2 Estudios radiológicos en el diagnóstico de extensión y seguimiento del tumor primario**

##### **a) Radiografía simple de tórax:**

La afectación torácica es característica en la evolución de los tumores germinales, pudiendo afectar en forma de metástasis ganglionares mediastínicas, supraclaviculares o a nivel de ambos parénquimas pulmonares, es posible encontrar el hallazgo de derrame pleural sobreañadido. En la evaluación inicial es fundamental su realización en proyecciones postero-anterior y laterales con el fin de evaluar correctamente ambos campos pulmonares. Es una exploración rápida y de bajo costo para evaluar de forma inicial la presencia de metástasis en todos los casos de tumor germinal.

##### **b) Tomografía axial computarizada torácica:**

Tiene una elevada sensibilidad en la evaluación de la cavidad torácica por lo que se recomienda su realización en la evaluación de la extensión de los TGNS ya que hasta en un 10% de pacientes con Rx simple de tórax normal, presentan lesiones metastásicas de pequeño tamaño a nivel pulmonar (principalmente a nivel subpleural). Por tanto estaría indicado en todos los pacientes con TGNS de forma inicial y en seminoma sólo si el TAC abdomino-pélvico es positivo.

### **c) Tomografía axial computerizada abdomino-pélvica:**

Ha sustituido a las antiguas técnicas de linfangiografía pedal en la evaluación del sistema linfático retroperitoneal dada su elevada sensibilidad cercana al 80%. Su realización es mandatoria en todos los casos de TG, sin embargo aun existe un índice de infraestadiaje en torno al 25-30% en EC I y II.

### **d) Resonancia nuclear abdomino-pélvica:**

Para la detección de afectación retroperitoneal metastásica, la RNM no ofrece ventajas respecto al TAC y presenta la desventaja del costo global y su limitado acceso. Por tanto, sólo se recomienda su utilización en el estadiaje de pacientes con alergia al contraste yodado o en los casos en que la TAC abdomino-pélvica sea no concluyente .

### **e) Tomografía por emisión de positrones (PET-TC)**

Actualmente es controvertido el valor de la tomografía por emisión de positrones con 18-fluoro-deoxiglucosa (PET-TC) en el estadiaje de los tumores germinales. Se trata de estudios con pocos casos y no está claro que su sensibilidad sea superior a la de la TC, por lo cual su uso no está generalizado fuera de estudios clínicos. Además es una técnica costosa y de difícil acceso. Podría estar indicada en la decisión de cirugía de masas residuales postquimioterapia versus tratamiento expectante.

### **f) Otros estudios**

La resonancia magnética (RM) o TAC de sistema nervioso central esta indicada en etapas avanzadas, particularmente si se trata de un coriocarcinoma o niveles altos de HGC, o en aquellos con síntomas cerebrales. Gammagrafía ósea o Ecografía hepática sólo se practicarán en aquellos casos en que se sospeche la afectación a distancia de esos órganos

#### **1.4.2.3 Estudios bioanalíticos: marcadores tumorales**

Una de las características más importantes de los tumores germinales, es su capacidad para sintetizar y secretar determinadas sustancias que denominamos "marcadores tumorales que pueden ser detectados en la circulación



sanguínea, estos marcadores bioquímicos son Alfa-fetoproteína (AFP) , Deshidrogenasa Lactica (DHL), fracción beta de Gonadotropina Corionica Humana (bHCG) , son útiles para el diagnóstico, estadiaje, seguimiento y pronóstico de cáncer testicular.

- **Alfa-feto proteína (AFP)**

Se trata de una glucoproteína sérica predominante en la vida fetal y que en condiciones normales sólo se encuentra en cantidades menores a 10 ng/dL tras el primer año de vida. Su elevación en los tumores germinales es característica en las histologías de carcinoma embrionario y tumor del seno endodérmico (50-70%), por tanto su elevación excluye el diagnóstico de seminoma clásico puro. Su vida media es de 5-7 días aproximadamente y alcanza niveles normales a los 35 días tras la resección del tumor primario. Al igual que el resto de marcadores conocidos, su elevación puede también detectarse en otros tumores no germinales tales como tumores del tubo digestivo, hepatocarcinoma y otras patologías de carácter benigno. Actualmente su dosificación sérica se realiza mediante técnica de radioinmunoensayo alcanzando gran precisión.

- **Subunidad B de la corio gonadotropina humana ( B- HCG)**

Glicoproteína que es sintetizada en condiciones normales por las células sincitiotrofobásticas placentarias durante la gestación. Estructuralmente (subunidad alfa) es similar a las hormonas hipofisarias tales como la LH, FSH y otras, si bien difiere en éstas en la secuencia y número de aminoácidos de la subunidad beta (incremento de unos 30 aminoácidos en la estructura de la HCG). En la vida adulta y, mediante técnicas precisas de dosificación, los niveles de b-HCG son menores a 5 mUI/mL, elevándose hasta en un 30% de los tumores germinales que contienen en mayor o menor medida elementos histológicos de sincitiotrofobásto (incluido el seminoma clásico. La vida media de la b-HCG está en torno a 24-36 h y alcanza niveles de normalidad a los 7 días tras la exéresis del tumor primario . Aproximadamente el 10% de los pacientes con seminoma puro tiene un b-HCG elevada con niveles típicos de menos de 500 U / L.

- **Lactato deshidrogenasa (LDH):**

Enzima que cataliza el paso de ácido pirúvico a láctico durante la glicólisis anaerobia principalmente el tejido muscular, hígado y riñón si bien puede catalizar el paso contrario en condiciones de aerobiosis. Se conocen cinco isoformas, encontrándose la LDH tipo 1 hasta en un 80% de tumores germinales avanzados. El gen que codifica para la LDH se encuentra en el cromosoma 12p y en ocasiones los niveles de LDH-1 son proporcionales al número de copias del cromosoma 12p. No es específica de ninguna variedad histológica tumoral pudiéndose encontrar elevada en todos los tipos histológicos incluido el seminoma clásico. Es un marcador menos específico y su concentración es proporcional al volumen tumoral, puede estar elevada en el 80 % de los pacientes con cancer de testiculo avanzado (19)

- **Isocromosoma 12p**

Descrito por Atkin y Baker . Se trata de una alteración cromosómica característica en los tumores germinales así como en las lesiones precursoras (NITCG) siendo una anomalía citogenética rara en otras variedades tumorales. La presencia de copias adicionales del brazo corto del cromosoma 12, se ha encontrado hasta en un 83% de tumores testiculares tanto en los seminomas como en los no seminomas. La importancia clínica y el papel del i12p son discutidos actualmente, si bien se cree que la amplificación de determinados oncogenes situados en 12p o supresión de otros localizados en 12q podría contribuirían al desarrollo de estas neoplasias, sin embargo aun no han sido identificados con exactitud. (20-21)

- **Marcadores moleculares**

Alteraciones en oncogenes conocidos en otros tumores, también se han visto involucradas en tumores germinales. Hasta en un 50% de los tumores germinales mixtos y seminomatosos se han encontrado mutaciones del oncogen N-ras , BRAF, KRAS, TP53 y del oncogén c-kit (22).

La vía del ligando KIT/kit (KITLG) tiene especial relevancia para el desarrollo gonadal incluye el desarrollo de células hematopoyéticas, melanocitos y células germinales. KITLG es esencial para la supervivencia de células germinales primordiales y su motilidad, como lo son la quimiocina SDF-1 (CXCL12) y su receptor CXCR4 (23).

Se han encontrado marcadores inmunohistoquímicos en las células germinales primordiales y gonocitos (PLAP, CD117 [KIT], OCT3 / 4 [POU5F1]), los cuales también se encuentran en NCGIT, lo que sugiere una transformación de estas células durante el desarrollo fetal. Las mutaciones somáticas en kit así como el aumento del número de copias se han descrito en aproximadamente el 9% de los tumores de células germinales testiculares y 20% de seminomas. Hay evidencia de que la regulación epigenética de la expresión génica desempeña un papel en la patogénesis de los tumores de células germinales. Los patrones de metilación del DNA son diferentes entre los tipos histológicos.

La metilación también se ha correlacionado con la diferenciación de los tumores de células germinales, encontrando que tumores más diferenciados (saco vitelino del tumor, coriocarcinoma, teratoma) fueron consistentemente mas hipometilados , mientras que el seminoma y NCGIT fueron con mayor frecuencia hipometilados. (23)

#### - **Marcadores inmunohistoquímicos**

SALL4 se expresa en casi todos los tumores de células germinales , se reporta positivo en NCGIT, seminoma clásico, espermatocítica, seminoma, carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino, coriocarcinoma y teratoma (24) .

OCT3 / 4 se expresa de forma variable en NCGIT, seminoma clásico, carcinoma embrionario y tumor del saco vitelino. Seminoma espermatocítico, coriocarcinoma y teratoma suelen ser negativos para OCT3 / 4.

CD117 (KIT) ayuda a diferenciar a NCGIT y seminoma clásico.

CD30, Sox2, y queratina son útiles en el diagnóstico de carcinoma embrionario

En tumores extragonadales , con presentación inicial en retroperitoneo o mediastino , marcadores como SALL4, OCT3 / 4, CD117, SOX2, CD30, y

citoqueratinas de bajo peso molecular pueden ser útiles en distinguir si se trata de tumores de células germinales versus no germinales(25).

La determinación de elevaciones de uno o varios de los marcadores, junto con la presencia de masa testicular palpable o evidenciada por ecografía, obligarán a la exploración quirúrgica inguinal precoz evitando así la demora diagnóstica. Así mismo, su elevación en masas extragonadales, ayudarán a apoyar el posible origen germinal de las mismas. El tipo de elevación en los marcadores nos permitirá sospechar determinados tipos histológicos y plantear esquemas terapéuticos específicos

- ***Utilidad de los marcadores tumorales en el seguimiento:***

La persistencia de cifras elevadas de marcadores tras la exéresis del tumor primario con estudios radiológicos normales, orientará ante la posibilidad de enfermedad subclínica persistente. Por tanto será factible, en estos casos, el diagnóstico precoz y el inicio temprano de la terapia oncológica elegida. La dosificación controlada y periódica de AFP y -HCG durante el tratamiento quimioterápico, permitirá el conocer las características de la respuesta terapéutica.

En el contexto de recidiva tumoral podrá ser detectada durante el seguimiento del paciente por un incremento de los marcadores en los pacientes en los que previamente se había negativizado. En éstos casos será obligado el estudio por imagen y el inicio precoz de nuevas líneas de quimioterapia.

Finalmente en ocasiones la elevación de los marcadores durante el seguimiento puede reflejar la presencia de un tumor germinal contralateral.

## **1.5 ESTADIAJE**

Un correcto estadiaje clínico y patológico de la enfermedad inicial, constituye la piedra angular para un correcto tratamiento en pacientes con TCG.

Existen varias escalas de etapificación para cáncer testicular siendo las más utilizadas el TNM (tumor, node, visceral metastasis), Hospital Royal Marsden, la clasificación del Walter Redd Hospital (EORTC), la del Memorial Sloan Kettering (MMSK) y la clasificación de la Universidad de Indiana.

### **1-5.1-Clasificación TNM**

Sólo aplicable a tumor germinales testiculares. Incluye la determinación de la extensión de la enfermedad, niveles de marcadores tumorales (nadir de B-HCG, AFP y LDH) tras la orquiectomía (Categoría S) y afectación ganglionar regional incluyendo tamaño ganglionar. (Tabla 2)

**Tabla 2.- Clasificación TNM de cáncer testicular AJCC 7th ed., 2010**

<b>pT Tumor primario</b>	
<b>pTX</b>	No se puede evaluar el tumor primario
<b>pT0</b>	Ausencia de datos de tumor primario
<b>pTis</b>	Neoplasia intratubular de células germinativas (neoplasia intraepitelial testicular)
<b>pT1</b>	Tumor limitado al testículo y epidídimo sin invasión vascular/linfática: el tumor puede invadir la túnica albugínea pero no la túnica vaginal
<b>pT2</b>	Tumor limitado al testículo y epidídimo con invasión vascular/linfática, o tumor que se extiende por la túnica albugínea con afectación de la túnica vaginal
<b>pT3</b>	El tumor invade el cordón espermático con o sin invasión vascular/linfática
<b>pT4</b>	El tumor invade el escroto con o sin invasión vascular/linfática
<b>N – Ganglios linfáticos regionales Clasificación clínica</b>	
<b>NX</b>	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
<b>N0</b>	Ausencia de metástasis ganglionares regionales
<b>N1</b>	Metástasis con una masa ganglionar de ≤ 2cm en su eje mayor o varios ganglios regionales, ninguno de ellos >2cm en su eje mayor
<b>N2</b>	Metástasis con una masa ganglionar >2cm, pero sin superar los 5cm en su eje mayor, o varios ganglios regionales, cualquier masa >2cm <5cm en su eje mayor
<b>N3</b>	Metástasis con una masa ganglionar > 5cm en su eje mayor
<b>pN – Ganglios linfáticos regionales anatomopatológicos</b>	
<b>pNX</b>	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
<b>pN0</b>	Ausencia de metástasis ganglionares regionales
<b>pN1</b>	Metástasis con una masa ganglionar ≤ 2cm en su eje mayor y ≤5 ganglios positivos, ninguno de ellos >2cm en su eje mayor
<b>pN2</b>	Metástasis con una masa ganglionar >2cm, pero <5cm en su eje mayor, o >5 ganglios positivos, ninguno de ellos >5cm, o datos de extensión extraganglionar del tumor
<b>pN3</b>	Metástasis con una masa ganglionar >5cm en su eje mayor
<b>M – Metástasis a distancia</b>	
<b>MX</b>	No se pueden evaluar las metástasis a distancia
<b>M0</b>	Ausencia de metástasis a distancia
<b>M1</b>	Metástasis a distancia

M1a Ganglio(s) linfático(s) no regionales o pulmón

M1b Otros lugares

### **S – Marcadores tumorales séricos**

**Sx** Estudios de marcadores séricos no disponibles o no realizados

**S0** Concentraciones de marcadores séricos dentro de los límites normales

LDH,U/l

hCG, mIU/ml

AFP, ng/ml

**S1** <1,5×NL <5.000 and <1.000

**S2** 1,5-10NLC 5.000–50.000 1.000–10.000

**S3** >10×NL >50.000 >10.000

### **1.5.2- Clasificación del Hospital Royal Marsden**

Es también una de las más utilizadas. Distingue claramente entre enfermedad de *bajo y alto estadio*. El bajo hace referencia a los estadios clínicos IA y IIA, mientras que el estadio elevado haría referencia a la enfermedad > IIA. La distinción entre enfermedad de alto y bajo estadio es importante ya que nos ayuda a determinar el tratamiento adyuvante al que el paciente será sometido.

**Tabla 3 - Clasificación del Hospital Royal Marsden.**

	<b>Estadio</b>
Enfermedad confinada al testículo (I)	<b>I</b>
Metástasis ganglionares infradiafragmáticas (II)	<b>IIA: &lt; 2 cm</b> <b>IIB: 2-5 cm</b> <b>IIC: &gt;5 cm</b>
Afectación supradiafragmática (III)	<b>M: Mediastínicas</b>
Supraclaviculares/mediastínicas	<b>N: Ganglionares</b> <b>IIIA: &lt;2 cm</b> <b>IIIB: &gt;2cm -5cm</b> <b>IIIC: &gt;5cm</b>
Afectación extralinfática(IV)	<b>L: Pulmón según #metastasis:</b> <b>L1: &lt;=3</b> <b>L2: &gt;3 (ninguna &gt;2cm)</b> <b>L3: &gt;3 (con una o más &gt;2cm)</b> <b>H+: Hígado</b> <b>Br+: Cerebro</b> <b>Bo+: Osea</b>

### 1.5.3 Estadificación adaptada al riesgo (IGCCCG)

En 1997 el grupo Internacional de Colaboración para cáncer de Células Germinales (IGCCCG) propuso un sistema de clasificación tomando en cuenta factores pronósticos como tipo histológico, la ubicación del primario y de las metástasis, niveles de AFP,  $\beta$ -HCG y LDH postorquiectomía, categorizando a los pacientes de seminoma puro y no seminoma en grupos de riesgo bueno, intermedio y pobre pronóstico.

En base al estudio de la IGCCCG el 60% de pacientes se catalogaron de buen pronóstico, un 20% de pronóstico intermedio y un 14% de mal pronóstico. La supervivencia específica a 5 años para el grupo de buen pronóstico fue de 90%, 78% para el grupo de pronóstico intermedio y del 48% para el de mal pronóstico. Basado en los factores pronósticos descritos por el IGCCCG, diversos estudios realizados en los últimos años reflejan el intento de reducir la toxicidad de las pautas de tratamiento quimioterápico estándar en pacientes con criterios de buen pronóstico o mejorar los resultados de la intensificación de tratamientos en grupos de pronóstico intermedio o bajo.

**Tabla 4.- Internacional Germ Cell Cancer Collaborative Group Classification (IGCCCG): clasificación de riesgo de los TCG avanzados.**

	<b>SEMINOMA</b>	<b>NO SEMINOMA</b>
<b>BAJO RIESGO</b>	Cualquier localización primaria y ausencia de metástasis	Primario de testículo o retroperitoneal. Ausencia de metástasis viscerales
<b>56% no seminomas</b>	viscerales extrapulmonares	extrapulmonares AFP<1000 ng/mL
<b>90% seminoma</b>	AFP normal	HCG<5000 iu/L
<b>SLE 5 años 89%</b>	Cualquier hCG	LDH<1.5 x NL
<b>DVG 5 años 92%</b>	Cualquier LDH	
<b>RIESGO INTERMEDIO</b>	Cualquier localización primaria con presencia de metástasis	Primario de testículo o retroperitoneal. Ausencia de metástasis viscerales
<b>28% no seminomas</b>	viscerales extrapulmonares	extrapulmonares
<b>10% seminomas.</b>	AFP normal	AFP 1000-10000ng/mL
<b>SLE 5 años 75%</b>	Cualquier hCG	HCG 5000-50000 iu/mL
<b>SG 5 años 80%</b>	Cualquier LDH	LDH 1.5-10 x NL

<b>ALTO RIESGO</b>	Primario mediastinal
<b>16% no seminomas.</b>	Presencia de metástasis viscerales extrapulmonares
<b>SLE 5 años 41%.</b>	AFP>10000 ng/mL
<b>SG 5 años 48%.</b>	HCG>50000 iu/mL
<b>No seminomatoso (16% de los casos)</b>	LDH>10 x NL

## 1.6 TRATAMIENTO

### 1.6.1 Manejo Inicial Orquiectomía

Para la confirmación histológica se debe realizar una orquiectomía radical vía inguinal. A veces, cuando de forma inicial se presenta tumor extragonadal (retroperitoneal o cervical) el diagnóstico de tejido se hace con una biopsia extra gonadal. En estos casos, la orquiectomía puede retrasarse después de haber iniciado la quimioterapia según el escenario clínico.

Se debe evitar cualquier violación escrotal por biopsia o cirugía abierta. El análisis de semen y de los bancos de espermatozoides se deben discutir con todos los pacientes.

### 1.6.2 Cirugía conservadora de órgano

Aunque la cirugía conservadora de órgano no está indicada en presencia de un testículo contralateral no tumoral, puede intentarse en casos especiales con todas las precauciones necesarias por ejemplo cuando hay tumores testiculares bilaterales sincronicos, tumores contralaterales metacronicos o un tumor en un testículo solitario con concentraciones preoperatorias normales de testosterona y su volumen tumoral sea inferior al 30% del volumen testicular (26).

Con la radioterapia el paciente presentará infertilidad así como el riesgo de insuficiencia de células de Leydig a largo plazo en el testículo solitario (27). La radioterapia puede retrasarse en los pacientes fértiles que desean engendrar. La opción debe comentarse detenidamente con el paciente y la intervención debe practicarse en un centro con experiencia (28).



### 1.6.3 Reporte histopatológico postorquiectomía.

La Histología de los tumores de células germinales debe reportarse según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS); en seminoma y no seminoma (carcinoma embrionario, coriocarcinoma, tumor de yolk Sac y teratoma). Aproximadamente el 50% de los TGT son seminomas, el 40% son no seminomas y el resto son variedades mixtas donde pueden coexistir diferentes estirpes histológicas en un mismo tumor. Dado que el componente no seminoma es de mayor potencial maligno que el componente seminoma, las variedades mixtas se consideran dentro del grupo no seminoma. Se debe especificar el tamaño del tumor, la multiplicidad, extensión, pT, componentes histológicos con porcentajes correspondientes, y la presencia o ausencia de invasión vascular y la neoplasia intratubular in situ. En seminomas, debe ser reportado la presencia de sincitiotrofoblastos, así como el aumento de número de copias de iso cromosoma 12p que se encuentran en tumores testiculares y extragonadales y proporcionan una prueba patognomónica, lo que podría ser útil en diagnósticos histológicos difíciles, por ejemplo, en transformación somática a teratoma (29)

---

**Tabla 5.- Reporte histopatológico postorquiectomía**

---

#### **CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS**

- Lado testicular
- Tamaño del testículo
- Tamaño máximo del tumor
- Epidídimo
- Cordón espermático
- Túnica vaginal

#### **MUESTRAS**

- Un corte de 1 cm<sup>2</sup> por cada centímetro de diámetro máximo del tumor, incluido el parénquima macroscópico normal (en su caso), la albugínea y el epidídimo, con selección de las zonas sospechosas
- Al menos un corte proximal y otro distal del cordón espermático junto con toda zona sospechosa

#### **CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS Y DIAGNÓSTICO**

##### **TIPO HISTOLÓGICO**

- Especificar los componentes individuales y calcular la cantidad en porcentaje
  - Presencia o ausencia de invasión venosa o linfática peritumoral
-

- Presencia o ausencia de invasión de la albugínea, túnica vaginal, rete testis, epidídimo o cordón espermático

- Presencia o ausencia de una neoplasia intratubular de células germinativas en parénquima no tumoral

- Neoplasia intratubular de células germinativas

#### **CATEGORÍA PT**

- Según TNM

#### **ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICOS**

- En caso de seminoma y tumores de células germinativas mixtos, AFP y hCG.

## **1.7.- TRATAMIENTO POSTORQUIECTOMIA**

### **1.7.1.- SEMINOMA PURO EC IA-IB**

El seminoma puro actualmente se ha convertido en el modelo de cáncer potencialmente curable, hasta un 70-85% de los pacientes se presenta como enfermedad confinada a testículo (EC I), y el 15-20% se presentan con enfermedad infradiafragmática.

La mayoría de los pacientes con seminoma ECI se curan con orquiectomía con tasas de supervivencia de hasta 99%. Aproximadamente un 15-20% de estos pacientes tienen enfermedad subclínica, por tanto podrán recidivar tras orquiectomía,. En base a ello , la pauta a seguir después de la orquiectomía inicial incluye vigilancia activa, radioterapia o quimioterapia. Una mayor tasa de recaídas está asociada con la vigilancia versus un tratamiento adyuvante basado en radioterapia o la quimioterapia (20% vs. 4%), pero la supervivencia a largo plazo es casi 100%, independientemente de la opción inicial elegida.

#### **1- Vigilancia Activa**

Actualmente es una alternativa válida a la irradiación profiláctica retroperitoneal siempre en que sea posible la realización de controles de imagen sistemáticos estrictos post-orquiectomía. Los argumentos a favor respecto a ésta política serían:

- Baja tasa de recidiva retroperitoneal (15-20%).

- Recidivas infradiafragmáticas en la mayoría de casos y fácilmente detectables con las técnicas de imagen durante el seguimiento y que posteriormente serán controladas con radioterapia externa o quimioterapia.

Cohn-Cedermark y cols realizaron un estudio retrospectivo que incluyó a 2483 pacientes con seminoma en estadio I llevados a vigilancia activa, el análisis mostro solo un 13% de recaídas , con una media de tiempo de recaída de 14 meses, el 92% de las recurrencias se observaron dentro de los 3 años. La supervivencia causa específica a 5 años fue del 90% (30). Las recaídas tras vigilancia pueden ocurrir hasta 10 años después de la orquiectomía siendo más comunes en retroperitoneo del 84-100%, una cuarta parte de ellos son recurrencias >5cm o con enfermedad a distancia. De acuerdo con las directrices de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la vigilancia activa se encuentra catalogada como categoría 1 y consiste en el examen físico, medición de los niveles de los marcadores tumorales (AFP y  $\beta$ -hCG) y TAC abdominal y pélvica cada 3 a 4 meses durante los primeros 2 años, cada 6 a 12 meses en 3 y 4 años, y posteriormente de forma anual.

## **2- Radioterapia adyuvante**

La radioterapia adyuvante fue el estándar de tratamiento por muchos años dada la elevada radiosensibilidad del seminoma y fue la clave de la cura antes del advenimiento de la quimioterapia. Durante los últimos 20 años, la dosis y el campo de radiación se han reducido considerablemente, y en muchos casos la radioterapia ha sido eliminada por completo.

La dosis de radioterapia adyuvante en EC I de seminoma puro son 20Gy /10fx a ganglios paraaóxicos. Con esta estrategia se logra reducir el riesgo de recidiva <5 % casos. Las bases en cuanto a dosis, campos de tratameinto están sustentadas en la literatura: Jones y cols realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado, en donde no encontró diferencias en las tasas de recaída al comparar 20 Gy vs 30 Gy, la toxicidad fue es su mayoría leve y se limitó principalmente a síntomas gastrointestinales (31). Fossa y cols evaluaron los el volumen del target en seminoma estadios comparando campos de tratamiento

retroperitoneo mas región iliaca ipsilateral (pata de perro) vs campos paraaórticos solos (PA) y no encontraron diferencias en supervivencia libre de recaída (96% vs 97%), el brazo PA tenía una mejor recuperación a corto plazo de la espermatogénesis, aunque una mayor tasa de recurrencia pélvica (2% vs 0%)(32).

En los casos de alteración anatómica del drenaje linfático testicular (violación escrotal) se aconseja ampliar los campos de irradiación al área inguinal y hemiescrotal ipsilateral.

La toxicidad severa radioinducida a largo plazo es de < 2%, destacando toxicidad gastrointestinal crónica moderada hasta en un 5% de casos y hasta un 60% de toxicidad gastrointestinal aguda. Así mismo hay publicaciones que registran un incremento de segundas neoplasias radioinducidas (tumores no germinales y neoplasias hematológicas).

### **3- Quimioterapia adyuvante**

La administración de uno o dos ciclos de quimioterapia adyuvante con carboplatino en pacientes con seminoma estadio I con determinados factores de riesgo (> 4 cm de diámetro e invasión de rete testis), podría resultar una alternativa válida a la radioterapia o vigilancia estricta, con una reducción de la tasa de recidivas hasta un 5%.

Oliver y cols aleatorizaron 1477 pacientes con seminoma estadio I a un ciclo de carboplatino vs Radioterapia campos paraórticos con dosis de 20-30 Gy (33). Con una mediana de seguimiento de 4 años, la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 95% en ambos brazos. A pesar de estos resultados, el ensayo se diseñó como un estudio de no inferioridad para excluir un riesgo de recaída <3% con carboplatino y no se logró. Se observó un mayor número de recaídas retroperitoneales en el grupo de carboplatino aunque menos desarrollo de segundos primarios comparado con pacientes que recibieron RT adyuvante. Actualmente las preocupaciones de toxicidad a largo plazo principalmente cardiaca así como la tasa y sitios de recurrencias ha llevado a que en muchos centros se prefiera la vigilancia activa, las recomendaciones actuales es de no utilizar de forma rutinaria la adyuvancia en estadios clínicos tempranos de seminoma con bajo riesgo de recurrencia.

### **1.7.2.- SEMINOMA PURO EC IIA-IIB**

El EC IIA se define como enfermedad metastásica a ganglios linfáticos, con una masa ganglionar menor o igual a 2 cm de diámetro en la TAC, EC IIB engloba la presencia de una masa ganglionar mayor a 2cm pero menor que 5cm en su diámetro máximo.

En seminoma EC IIA y IIB no voluminosos (<3 cm) la radioterapia ha sido el pilar del tratamiento. La NCCN recomienda RT sobre quimioterapia para pacientes con EC IIA. Las tasas de recaída son 5-6% EC IIA y tasas de supervivencia global de hasta el 100%. Los campos de radiación estándar a diferencia de los utilizados en EC I, se debe a la utilización de campos anteroposterior y posteroanterior que incluyen los ganglios paraórticos e iliacos ipsilaterales en 2 fases consecutivas. La primera fase consiste en un campo Dog-Leg con dosis de 20Gy/10fracciones (2Gy/día) o 25.5Gy/15 fracciones (1.7Gy/día). La segunda fase consiste en una reducción de campo para alcanzar dosis de 30Gy en EC IIA y de 36Gy en pacientes seleccionados con EC IIB no voluminosos. Para EC IIB voluminosos (> 3 cm), se prefiere quimioterapia con bleomicina, etopósido, cisplatino (BEP) por 3 ciclos o etoposido y cisplatino por 4 ciclos ya que las tasas de recaída son mayores con radioterapia sola(34).

### **1.7.3.- Seminoma puro EC IIC-III**

Los estadios IIC Y III de seminoma son considerados como enfermedad de buen pronóstico a excepción del EC III con metástasis viscerales no pulmonares (hueso, hígado, cerebro) la cual se considera de riesgo intermedio. La quimioterapia es el estándar de tratamiento en ambos grupos de pacientes. Para el grupo de buen pronóstico se recomiendan 3 ciclos de BEP o 4 de EP, y para riesgo intermedio son candidatos a dosis de quimioterapia más intensivas con 4 ciclos de BEP. Una comparación directa de la eficacia de estos dos regímenes en enfermedad de bajo riesgo favoreció el esquema de BEP por tres ciclos con tasas de supervivencia libre de eventos a 4 años del 91% vs 86% con etopósido y cisplatino por cuatro ciclos, aunque sin diferencia significativa (p= 0.14) (35-36).

## 1.8.- TRATAMIENTO POSTQUIMIOTERAPIA

Se define como “masa residual postquimioterapia” a la persistencia de enfermedad radiológica a nivel retroperitoneal, torácica, mediastinal o cervical en pacientes con tumor germinal diseminado tras la finalización de al menos cuatro ciclos de quimioterapia estándar basada en el cisplatino y con marcadores tumorales negativos.

El manejo postquimioterapia en seminoma puro con enfermedad retroperitoneal voluminosa continua siendo un tema de controversia, de acuerdo a los valores de los marcadores tumorales y estudios de imagen; su tratamiento posterior puede incluir vigilancia de la masa retroperitoneal, consolidación con radioterapia o cirugía de la lesión residual. La elección del tratamiento dependerá del contexto clínico del paciente así como de diversos factores.

Pacientes con marcadores tumorales normales y sin masa residual o masa residual <3 cm no necesitan ningún tratamiento adicional y podrían dejarse en vigilancia activa. En el caso de enfermedad residual >3cm y niveles de marcadores séricos normales, se recomienda un PET-CT para determinar la presencia de tumor viable (37). Sin embargo el PET no puede distinguir entre teratoma y necrosis ya que ambos son biológicamente inertes.

La tomografía por emisión de positrones (PET) tiene un alto valor predictivo positivo y negativo con respecto al residual postquimioterapia y es un método de evaluación no invasiva que nos ayuda para guiar el manejo (38). De Snatis y cols realizaron un estudio prospectivo (SEMPET) en donde se demostró la superioridad del PET-FDG en la predicción de tumor viable en masas residuales comparando con los criterios de tamaño reportados por tomografía, principalmente con masas >3cm con una precisión en su valor predictivo del 100% en la ausencia o presencia del tumor viable (39). Estudios posteriores han reportado tasas de resultados falsos positivos con PET-FDG entre el 0% y 50% los cuales correspondía principalmente a fibrosis, necrosis o inflamación postquirúrgica no a progresión clínica (40).

Para disminuir la incidencia de falsos positivos, se sugiere solicitar el PET-CT al menos 6 semanas después de completar la quimioterapia basado en los resultados de Bachner y cols quienes demostraron una mejora significativa en la precisión del FDG-PET con un nivel de corte de 6 semanas después de finalizar la el último ciclo de quimioterapia. El valor predictivo positivo se incrementó de 25% a 69%, con una mejoría en precisión global del 73% al 88% antes y después de las 6 semanas respectivamente (41).

Si el PET-CT se reporta negativo en masas >3cm se puede llevar a vigilancia estrecha y el manejo debe ser individualizado. En Masas PET-positivas se recomienda manejo con cirugía o quimioterapia de segunda línea (Categoría 2 A). Si es factible se prefiere resección de la lesión en primera instancia, basado en los datos que apoyan su beneficio en control local sobre la biopsia u observación.

La tasa de complicaciones por linfadenectomía retroperitoneal (LDN RTP) postquimioterapia son mayores en comparación con la LDN RTP de primera instancia sin haber recibido quimioterapia y corresponden a un 7 vs 30% respectivamente, con una tasa de mortalidad de aproximadamente 1%. La resección también tiene beneficio adicional en la confirmación histológica de la masa resecada para determinar la necesidad de terapia adicional o iniciar el protocolo de vigilancia. En diversas series se reportan hallazgos histopatológicos en pacientes que recibieron quimioterapia de primera línea, la presencia de necrosis en 40-50%, teratoma 35-40% y carcinoma viable en solo el 10-15% (42).

Estudios más recientes y completos en relación a predicción de la histología de las masas residuales postquimioterapia corresponden a los publicados por el grupo de Steyemberg y cols. del Center for Clinical Decision Sciences (Department of Public Health) de la Universidad Erasmus de Rotterdam (Holanda) (43). Entre finales de los ochenta y principios de los noventa, dicho grupo realizó un meta análisis completo de 19 estudios publicados en la literatura hasta el momento en relación al tema, estableciendo a partir de un total de casi mil resecciones practicadas, diferentes predictores de necrosis en las masas. La combinación de diversos factores estudiados permitió definir subgrupos de

pacientes para los cuales el beneficio de la resección no superaba los riesgos de la misma. A partir de la definición de dichos subgrupos de pacientes Steyeberg y cols desarrollaron un sistema de puntuación cuyo objetivo fundamental era determinar la probabilidad de encontrar fibroncrosis versus tumor residual. Las variables utilizadas en la elaboración de dicho sistema de puntuación fueron la presencia de marcadores séricos tumorales normales antes de la quimioterapia, tener masa residual pequeña (<2cm), regresión radiográfica >90% después de la quimioterapia, sin embargo en una actualización de este modelo en >1000 pacientes fue incapaz de predecir necrosis con exactitud fiable. (44)

En pacientes con enfermedad irreseccable, resección parcial o elevación de los marcadores tumorales se consideran candidatas para quimioterapia de salvamento. La quimioterapia de segunda línea es basada en platino. Los regímenes utilizados son cuatro ciclos de TIP (paclitaxel, ifosfamida, cisplatino) o cuatro ciclos de VeIP (vinblastina, ifosfamida, cisplatino). Kondagunta et. al reportó que la quimioterapia con TIP x 4 ciclos lograron tasas de respuesta completa en 32 de 46 pacientes (70%).

La radioterapia también se utiliza para las masas residuales, especialmente para aquellos en los que se el abordaje quirúrgico es difícil o no son candidatos a resección por otras comorbilidades. Sin embargo, Duchesne y cols evaluaron el papel de la radioterapia en pacientes con seminoma metastásico tratado con quimioterapia basada en esquema con BEP. Demostraron que no existía ninguna diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión a 3 años en pacientes con o sin radioterapia. Con un beneficio absoluto de la radioterapia de 2.3%. Tampoco hubo diferencia significativa en la mediana de la supervivencia libre de progresión para los pacientes que recayeron después de la radiación contra los que recayeron durante observación (45). Por lo que se consideró que la RT no parece reducir el riesgo de recaída, y sin diagnóstico histológico, muchos pacientes son propensos a recibir RT de forma innecesaria. Sin embargo no hay estudios prospectivos, aleatorizados actuales que avalen el papel de la radioterapia contemporánea en seminoma avanzado con residual postquimioterapia.



## 2.- JUSTIFICACIÓN

Los tumores testiculares de células germinales son tumores altamente curables, incluso en etapas avanzadas. Los seminomas puros son muy sensibles a la quimioterapia y radioterapia. Por esta razón, en los últimos años, los intentos para mejorar el resultado en todos los entornos clínicos se han centrado principalmente en evitar someter a pacientes a tratamientos innecesarios o excesivos, así mismo minimizar los efectos secundarios, y la toxicidad a largo plazo. El seminoma avanzado se define como un seminoma testicular asociado a linfadenopatías retroperitoneal > 5 cm o linfadenopatías supradiaphragmáticas, presencia de metástasis visceral, primaria extragonadal, mediastino, o enfermedad retroperitoneal. La radioterapia tiene tasas de curación de aproximadamente 50-65% en estos pacientes mientras que los regímenes de quimioterapia basados en cisplatino actualmente son el tratamiento estándar de primera línea para los pacientes con seminoma avanzado, con una tasa de respuesta completa de 70 a 90%. Sin embargo, una minoría de los pacientes con seminoma avanzado son refractarios al tratamiento con quimioterapia o desarrollará la enfermedad recurrente después de la primera línea de quimioterapia. Las masas residuales están presentes hasta en un 80% posterior al término de la quimioterapia con regresión gradual en un periodo de meses o años. Se han realizado varias estrategias de manejo que incluyen vigilancia, cirugía o radioterapia sin tener evidencia del beneficio de uno sobre otro. Partiendo de la premisa de que el manejo del residual postquimioterapia en seminoma puro con enfermedad retroperitoneal voluminosa es un tema de controversia y no contamos con estudios prospectivos aleatorizados que avalen el papel de la radioterapia contemporánea en este contexto consideramos necesario realizar un análisis de pacientes con seminoma puro estadios avanzados con residual posquimioterapia tratados con radioterapia en nuestra institución para poder realizar un ajuste en nuestras decisiones de manejo y tratar de identificar si lo reportado en la literatura es acorde y válido en nuestro medio así como identificar las necesidades no satisfechas que debería valorarse en futuros ensayos clínicos prospectivos.

### **3.-HIPOTESIS O PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

Con base en la información anteriormente expuesta se hace la siguiente interrogante:

Cual es el beneficio de la radioterapia de pacientes con seminoma residual postquimioterapia estadios clínicos avanzados tratados del 2005- 2014 en el Instituto Nacional de Cancerología?

#### **4.- OBJETIVOS**

El propósito de este estudio es evaluar el impacto de la radioterapia en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en una cohorte de pacientes diagnosticados con seminoma puro estadios clínicos avanzados y residual postquimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2005 – 2014, con el fin de realizar un ajuste en nuestras decisiones de manejo.

## **5.- MATERIAL Y METODOS**

### **5.1: Diseño del estudio**

Se trata de un proyecto de investigación en el cual se intenta identificar si la radioterapia ofrece beneficio en pacientes con seminoma estadios avanzados tratados en el Instituto Nacional de Cancerología y/o confirmar o verificar la hipótesis en relación a la información existente en la literatura.

Se considera un estudio retrospectivo, de acuerdo al periodo y secuencia es de corte transversal y por el análisis y el alcance de los resultados se considera como descriptivo y observacional.

Se dividió la pauta de trabajo para este estudio en tres partes consecutivas en el tiempo e interrelacionadas.

En primer lugar la revisión de las historias clínicas de todos los pacientes diagnosticados de tumor germinal en estadio avanzado, histológicamente documentado, que fueron tratados dentro de un protocolo multidisciplinar en el Instituto Nacional de Cancerología en un periodo de enero del 2005 a diciembre del 2014. Se consideraron tumores germinales seminomatosos avanzados aquellos tumores apartir del estadio IIC o superior según la clasificación TNM-AJCC. También fueron incluidos en el estudio pacientes con estadios localizados en el momento del diagnóstico que precisaron tratamiento quimioterápico por recidiva tumoral en algún momento de su evolución.

En segundo lugar se procedió al análisis estadístico de los datos recogidos introducidos previamente en un archivo de tipo SPSS.

Y por último se llevo a cabo la discusión del impacto de los mismos en la práctica clínica habitual.

#### **- Criterios de inclusión**

Pacientes con diagnóstico de cáncer testicular tipo seminoma cuyo expediente se encontró completo al momento de la realización de la base de datos (historia clínica completa, reporte de estudios de extensión, reporte quirúrgico, reporte histopatológico, hoja amarilla de radioterapia, hoja de registro de fechas).

Pacientes con evidencia clínica y/o por imagen de enfermedad retroperitoneal al diagnóstico inicial o que posterior a orquiectomía radical quedaron en vigilancia y durante su seguimiento se documentó progresión.

Pacientes que recibieron quimioterapia de primera línea y posterior a ella se reportó masa residual.

- **Criterios de exclusión**

Pacientes con diagnóstico de seminoma clásico con enfermedad retroperitoneal los cuales no tengan registro en la base de datos del Instituto Nacional de Cancerología o el servicio de Radioterapia.

Pacientes con residual postquimioterapia llevados a cirugía y que no recibieron radioterapia.

Pacientes que por cualquier otro motivo no concluyeron su tratamiento de radioterapia.

**5.2.- Metodología**

Se realizó la recolección de datos entre enero y junio del 2015 mediante la revisión del registro de tumores germinales del Archivo Clínico del Instituto Nacional de Cancerología de la ciudad de México, Distrito Federal

**5.2.1- Universo y Muestra**

De enero de 2005 a diciembre de 2014 se registraron 642 pacientes portadores de cáncer de testículo tipo seminoma, de los cuales se analizó tanto el expediente físico como el expediente electrónico.

Fueron analizados globalmente 160 expedientes con seminoma estadios avanzados. Solo se incluyeron un total de 72 pacientes con seminoma estadios IIC y III tratados con quimioterapia de primera línea con residual postquimioterapia y posteriormente radioterapia de consolidación.

### 5.2.2-VARIABLES DEL ESTUDIO

Los datos recogidos, de acuerdo a un protocolo previamente diseñado, se organizaron en las siguientes variables:

1. **Datos de filiación:** número de expediente clínico
2. **Fecha del diagnóstico:** Definida como la fecha en donde la evidencia clínica y/o biológica (por la elevación de marcadores tumorales) fue suficiente para el diagnóstico de TCG avanzado.
3. **Edad al diagnóstico.**
4. **Marcadores pre-tratamiento quimioterápico (AFP, LDH, B-HCG):** Las determinaciones de AFP, B-HCG y LDH se llevaron a cabo en el departamento de bioquímica del Instituto Nacional de Cancerología. Se consideraron positivos aquellos que se reportaban con valores superiores a 10ng/ml en el caso de la AFP y a 4UI/ml en el caso de la B-HCG. El límite superior de la normalidad para la LDH se estableció en 200 mg/dl.
5. **Tratamiento quirúrgico de inicio:** si se realizó ó no, fecha, y tipo de cirugía.
6. **Tipo histológico :**según la clasificación de la OMS.
7. **Estadío TNM- AJCC.**
8. **Tratamiento Quimioterapia:** si se realizó en un primer momento ó no, fecha de inicio y finalización, esquema y número de ciclos.
9. **Respuesta al tratamiento**
  - a) Respuesta Completa (RC): respuesta completa radiológica, con marcadores tumorales séricos normales.
  - b) Respuesta Parcial con Masa Residual (RP): normalización de marcadores tumorales séricos con persistencia de enfermedad radiológica < 50% de la inicial.
  - c) Enfermedad Estable (EE).- persistencia de > 50% de la enfermedad radiológica inicial, con marcadores normales
  - d) Progresión de la enfermedad (PE): progresión radiológica, clínica y/o biológica durante o posterior al tratamiento

10. **Tratamiento Radioterapia** : fecha de inicio y finalización, dosis.
11. **Cirugía de la masa residual**: si se realizó ó no, tipo de intervención, e histología de la pieza resecada.
12. **Respuesta global al tratamiento inicial**: Definida como la respuesta alcanzada tras el primer intento terapéutico completo, es decir sistémico y local (quimioterapia +/- cirugía ó radioterapia). Se consideraron:
  - a) Respuesta Completa (RC): pacientes sin evidencia de enfermedad radiológica y marcadores tumorales séricos normales.
  - b) No evidencia radiológica ó biológica de enfermedad tras la cirugía pero presencia de tumor viable en la pieza resecada.
  - c) No evidencia radiológica ó biológica de enfermedad tras la cirugía pero presencia de fibrosis o teratoma en la pieza resecada.
  - d) Persistencia de enfermedad a pesar del tratamiento sistémico y local
  - e) Enfermedad estable presencia de residual por imagen con características de necrosis y marcadores normales.
13. **Fecha de respuesta total**: Definida como la fecha de fin de tratamiento (3 meses después de finalizar la radioterapia) ó bien la fecha de cirugía de la masa residual.
14. **Fecha de recaída y localización**: Fecha de confirmación radiológica, ó biológica (elevación tumoral de marcadores) de recaída, y localización de la misma.
15. **Intervalo libre de enfermedad**: Tiempo comprendido entre la fecha de respuesta global al final del tratamiento y la fecha de recaída.
16. **Tratamiento de la recaída**: tipo de tratamiento, fecha de inicio y finalización.
17. **Estado en el último seguimiento**: definido como vivo sin enfermedad, vivo con enfermedad, muerto con enfermedad, muerto sin enfermedad, ó perdido.
18. **Fecha de último seguimiento**: Última fecha en la que se ha tenido
19. **Contacto con el paciente durante el seguimiento**. En los fallecidos coincide con la fecha de defunción.

## **5.3.- INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS**

### **5.3.1.- ANALISIS ESTADISTICO**

Los datos recogidos del expediente clínico fueron introducidos en una base de datos dentro del programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences). Los textos se procesaron con Word 2010, y las tablas y gráficos se realizaron con Excel 2010.

#### **- Estadística descriptiva**

Los análisis descriptivos fueron realizados utilizando el programa SAS TM para Mac). Para describir las características de la muestra se emplearon los siguientes estadísticos: media, mediana, frecuencias absolutas y frecuencias relativas.

#### **- Estadística analítica**

La estadística analítica se realizó íntegramente sobre la base de datos centrada en cada paciente como unidad de análisis. Previo a los análisis de supervivencia se realizaron una serie cálculos con el objetivo de obtener las variables temporales necesarias para el análisis posterior de tiempo de progresión, supervivencia global y seguimiento.

La estimación de la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad se realizó utilizando el método de Kaplan-Meier. El análisis univariante de factores asociados a supervivencia se realizó mediante el test de log-rank dentro de un modelo de riesgos proporcionales de Cox. No se realizó análisis multivariado.



## **6.- CONSIDERACIONES ETICAS**

De acuerdo a la Secretaría de Salud y de su reglamento de la Ley General de Salud en su título segundo, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos en su artículo N° 17, ésta investigación es considerada como de riesgo mínimo para la cual no se requirió de la firma de consentimiento informado

## 7.- RESULTADOS

### 7.1 Características de la población

Las características clínicas de los 72 pacientes con cáncer de testículo se muestran a continuación. En la tabla 1. Se describe las características de la edad de esta población, en el que se observa que el promedio fue de 36.3 años con rango de 16 a 68 años. De los 72 pacientes 57 presentaron tumor testicular al diagnóstico histológico y fueron tratados con orquiectomía radical inguinal. En los 15 restantes el diagnóstico histológico se obtuvo por biopsia (9 mediastino y 6 en retroperitoneo). Al diagnóstico 42 pacientes (58%) presentaban estadio avanzado ( $\geq$  IIc según la clasificación TNM-AJCC). 61 pacientes (85%) no presentaban metástasis al diagnóstico (M0), y de los 11 restantes tan solo 4 (5.5%) fueron diagnosticados con metástasis viscerales pulmonares y 7(9.8%) no pulmonares (M1b).

Los niveles de marcadores tumorales (DHL , AFP, B-HCG) prequimioterapia se encontraban sobre el límite superior de la normalidad en 59 pacientes (82%) para DHL, 2 pacientes (2.8%) con AFP y B-HGC en 16 pacientes (22.2%). La media de AFP sérica fue 14 ng/ml y una mediana de 24 ng/ml (0-653). La media de los valores de B-HGC registrados fue 115 UI/ml, con una mediana de 119 UI/ml, (0-3049). La mediana de niveles de DHL fue de 1634 mg/dl (108-21455).

**TABLA 1.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES**

CARACTERÍSTICAS	PACIENTES (N=72) %		
	Frecuencia	Porcentaje %	% acumulado
<b>EDAD (Mediana; años)</b>	<b>36.3 (16-68 años)</b>		
<b>16-30 AÑOS</b>	28	38.9	38.9
<b>31-40 AÑOS</b>	21	29.2	68.1
<b>41-50 AÑOS</b>	17	23.6	91.7
<b>51-60 AÑOS</b>	3	4.2	95.8
<b>&gt;61 AÑOS</b>	3	4.2	100
<b>TOTAL</b>	72	100	
<b>HISTOLOGÍA</b>			
<b>SEMINOMA CLASICO</b>	72	100,0	100,0
<b>ESTADIO TNM/AJCC</b>			
<b>IIC</b>	42	58.3	58.3
<b>IIIA</b>	10	13.9	72.2
<b>IIIB</b>	13	18.1	90.3

<b>IIIC</b>	7	9.7	100
<b>Total</b>	72	100	
<b>LOCALIZACION ANATÓMICA</b>			
<b>TESTICULO</b>	57	79.2	79.2
<b>MEDIASTINO</b>	9	12.5	91.7
<b>RETROPERITONEO</b>	6	8.3	100
<b>TOTAL</b>	72	100	
<b>CIRUGIA INICIAL</b>			
<b>ORQUIECTOMIA</b>	58	80.6	80.6
<b>BIOPSIA</b>	14	19.4	100
<b>TOTAL</b>	72	100	
<b>METASTASIS AL DX</b>			
<b>M0</b>	61	84.7%	84.7
<b>M1a</b>	4	5.5%	90.2
<b>M1b</b>	7	9.8%	100
<b>TOTAL</b>	72	100	
<b>TAMAÑO GANGLIONAR INICIAL</b>			
<b>&lt;2CM</b>	1	1.4	1.4
<b>2-5CM</b>	7	9.7	9.7
<b>&gt;5CM</b>	28	38.9	48.6
<b>&gt;10CM</b>	36	50	98.6
<b>TOTAL</b>	72	100	100
<b>MARCADORES TUMORALES AL DIAGNÓSTICO</b>			
<b>LDH</b>			
<b>&lt;1.5 VALOR NORMAL(&lt;300)</b>	13	18.1	18.1
<b>1.5-10 VALOR NORMAL(301-2000)</b>	50	69.4	87.7
<b>&gt;10 VALOR NORMAL (&gt;2001)</b>	9	12.5	100
<b>TOTAL</b>	72	100	
<b>AFP</b>			
<b>NORMAL</b>	70	97.2	97.2
<b>ELEVADA</b>	2	2.8	100
<b>TOTAL</b>	72	100	
<b>HGC</b>			
<b>NORMAL</b>	56	77.8	77.8
<b>10-100</b>	15	20.8	98.6
<b>101-1000</b>	1	1.4	100
<b>TOTAL</b>	72	100	

Los esquemas de quimioterapia de primera línea que se utilizaron fue Etoposido-platino (EP) en 35 pacientes (48.6%), 29 (40.3%)pacientes recibieron esquema Bleomicina, etoposido, platino (BEP), Logothetis (cisplatino, ciclofosfamida) se administró en 7 pacientes (9.7%). Un paciente recibió otras líneas de quimioterapia basada en carboplatino (1.4%). El 79% de los pacientes recibieron 4 ciclos de quimioterapia de primera línea.

**TABLA 2.- CARACTERISTICAS DEL TRATAMIENTO**

CARACTERÍSTICAS	PACIENTES (N=72) %		
	Frecuencia	Porcentaje %	% acumulado
<b>TRATAMIENTO QUIMIOTERAPIA</b>			
LOGOTHETIS (CDDP/CFA)	7	9.7	9.7
BEP	29	40.3	50
EP	35	48.6	98.6
OTROS	1	1.4	100
TOTAL	72	100	
<b>RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA</b>			
RP <3CM	18	25	25
RP >3CM	52	72.2	97.2
PROGRESION	1	1.4	98.6
ENFERMEDAD ESTABLE	1	1.4	100,0
TOTAL	72	100,0	
<b>TRATAMIENTO RADIOTERAPIA</b>			
<30GY	1	1.4	1.4
30-36GY	50	69.4	70.8
>36GY	21	29.2	100
TOTAL	72	100	
<b>RESPUESTA POSTRADIOTERAPIA</b>			
ENFERMEDAD ESTABLE	17	23.6	23.6
RESPUESTA PARCIAL	40	55.6	79.2
REPUESTA COMPLETA	5	6.9	86.1
PROGRESION	10	13.9	100
TOTAL	72	100	
<b>CIRUGIA DE MASA RESIDUAL POSTRT</b>			
OBSERVACION	67	93	93
RESECCION	5	7	100

<b>TOTAL</b>	72	100	
<b>HISTOLOGIA MASA RESIDUAL</b>			
<b>SIN EVIDENCIA DE NEOPLASIA</b>	4	80	80
<b>SEMINOMA</b>	1	20	20
<b>TOTAL</b>	5		

De los 72 pacientes llevados a quimioterapia, 18 (25%) alcanzaron una respuesta parcial con residual <3cm, 52 pacientes (72.2%) alcanzaron una respuesta parcial con residual del tumor >3cm, 1 (1.4%) paciente presento enfermedad estable. Un paciente progreso durante el tratamiento y recibió 2da línea de QT con TIP .

Posteriormente los 72 pacientes recibieron radioterapia de consolidación independientemente del tipo de respuesta, 1 paciente (1.4%) recibió <30Gy, 50 pacientes (69.4%) recibieron dosis 30-36Gy y 21 pacientes (29.2%) recibieron dosis >36%.

Se valoró la respuesta 3 meses posterior al término de radioterapia 41 pacientes evaluados con PET-CT y 31 pacientes con TAC encontrando 17 (23.6%) pacientes con enfermedad estable, 40 (55.6%) con respuesta parcial, 5 (6.9%) con respuesta completa y 10 (13.9%) pacientes progresaron.

Se midieron niveles de marcadores tumorales postradioterapia encontrándose dentro de límites normales de AFP y HGC-B en el 100% de los pacientes, los niveles de DHL postradioterapia se encontraban en 71% (98.6%) de los pacientes <1.5 veces su valor normal, y en 1 paciente >10 veces su valor normal, el cual también había sido reportado como progresión por imagen y recibió 2da línea con TIP.

Se realizó cirugía de las masas residuales retroperitoneales en 5 casos por probable residual en imagen (Tomografía) , de los cuales el RHP en 3 pacientes due sin evidencia de neoplasia , un paciente se reporto con seminoma pero se encontraba en segunda línea de quimioterapia por recurrencia tras haber recibido QT y RT . Un paciente con reporte se sarcoma fusocelular alto grado el cual no se consideró candidato a Radioterapia. . En otros 4 casos se les realizo resección de metástasis: 2 en pulmón con reporte histopatológico (RHP) de

necrosis, y uno reportó inflamación granulomatosa por tuberculosis y recibió tratamiento antifímico. Otro fue llevado a hepatectomía con RHP de semínoma y recibió QT de consolidación con TIC X2 ciclos.

Como respuesta global al tratamiento con QT y RT al residual postquimioterapia en un seguimiento a largo plazo se encontró que en 57 de los 72 pacientes (79.2%) estaban libres de enfermedad, 3 (4.2%) pacientes murieron por enfermedad, 6 (8.3%) pacientes progresaron y 6 (8.3%) se encuentran vivos con enfermedad estable.



Durante la evolución, con una mediana de seguimiento de 36 meses, ( 2-139 meses), 6 pacientes fueron considerados refractarios por progresión de enfermedad tras el primer intento terapéutico completo (tratamiento quimioterápico con cisplatino +/- tratamiento quimioterápico complementario +/- cirugía de masa residual ó radioterapia). La localización más frecuente de recaída fue RTP, pulmón, hígado. La progresión tumoral tuvo lugar en un intervalo de tiempo promedio de 28 meses desde el final del tratamiento de radioterapia.

Al momento del análisis 57 pacientes (79.2%) estaban vivos libres de enfermedad , solo 3 pacientes (4.2%) fallecieron durante el seguimiento, 6 se encontraban vivos con enfermedad estable y 4 pacientes del grupo de los que progresaron se perdieron en el seguimiento.

**TABLA 3.- CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES AL FINAL DEL SEGUIMIENTO**

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>PACIENTES %</b>
<b>TIEMPO DE SEGUIMIENTO</b>	<b>36 meses (2-139 meses)</b>
<b>ESTADO AL ULTIMO SEGUIMIENTO</b>	
<b>VIVO CON ENFERMEDAD</b>	6 (8.3%)
<b>VIVO SIN ENFERMEDAD</b>	57 (79.2%)
<b>MUERTO CON ENFERMEDAD</b>	3 (4.2%)
<b>VIVO CON PROGRESIÓN</b>	6 (8.3%)

### **FACTORES PREDICTIVOS DE SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD**

Se evaluó la influencia de otros factores pronósticos clásicos. Las variables analizadas, en análisis univariante, fueron las siguientes: edad, estadio clínico, localización del tumor primario, Niveles de marcadores tumorales (AFP , DHL, B-HCG ) prequimioterapia ,presencia de metástasis en el momento del diagnóstico, tipo de quimioterapia administrada, evaluación postradioterapia, dosis de radioterapia, niveles de DHL postradioterapia.

Para el análisis estadístico los pacientes con marcadores séricos (AFP, BHCG y/o LDH) desconocidos fueron incluidos en el grupo de pacientes con valores dentro de la normalidad ya que epidemiológicamente es lo más frecuente.

El único factor pronostico en relación a la respuesta al tratamiento y sobrevida libre de enfermedad se encontró al tipo de quimioterapia administrada, con mejores resultados en el grupo que recibió QT (logothetis) con resultados estadísticamente significativos  $p=0.28$

**TABLA 4.- FACTORES ASOCIADOS A LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO  
ANÁLISIS UNIVARIANTE**

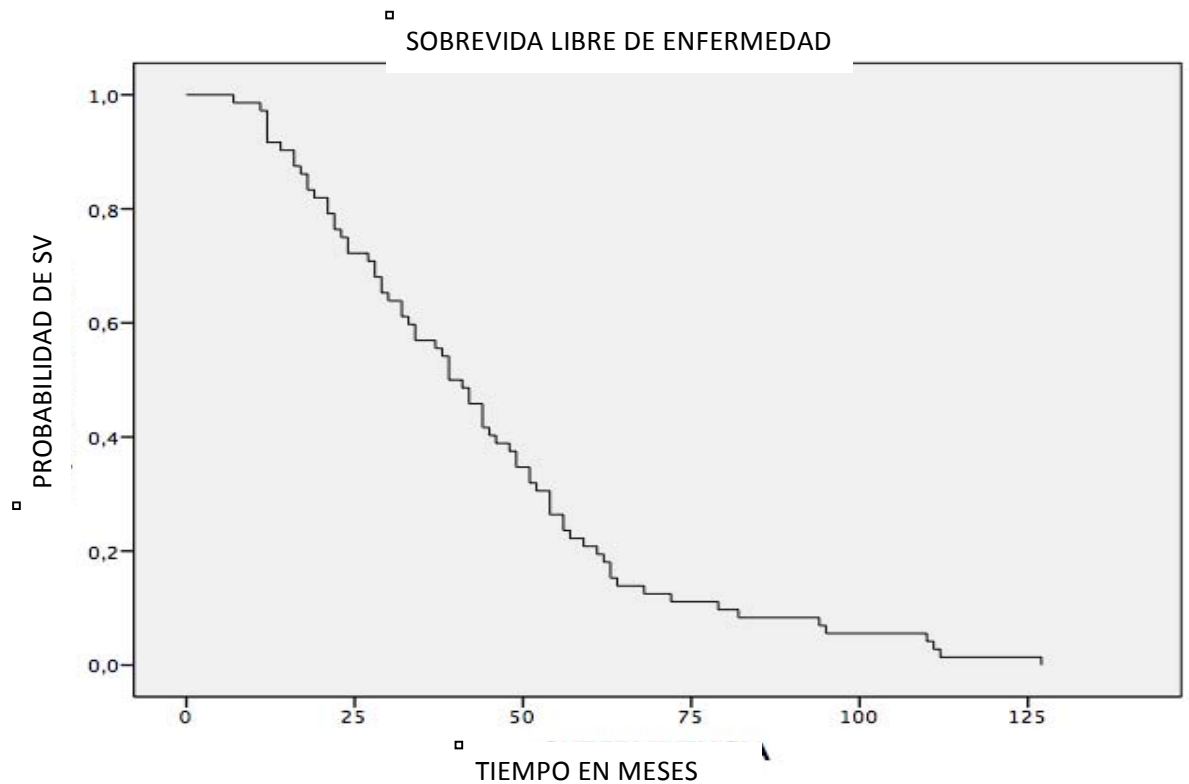
VARIABLE	COEFICIENTES NO ESTANDARIZADOS		COEFICIENTES TIPIFICADOS	T	SIG.
	B	ERROR TÍP.	BETA		
EDAD	5,211	3,463	,214	1,504	,138
ESTADIO	,417	3,451	,017	,121	,904
LOCALIZACION	,018	7,021	,000	,003	,998
ORQUIECTOMIA <sup>1a</sup>	8,136	10,630	,123	,765	,447
METASTASIS	-,833	1,201	-,096	-,694	,491
ESTUDIO DX INICIAL	-4,524	16,163	-,034	-,280	,781
TAMAÑO GANGLIONAR	3,055	4,949	,083	,617	,540
DHL INICIAL	-6,500	6,421	-,136	-1,012	,316
AFP INICIAL	19,932	19,459	,125	1,024	,310
HGC INICIAL	2,309	8,423	,040	,274	,785
<b>TIPO QUIMIOTERAPIA</b>	<b>-11,264</b>	<b>4,993</b>	<b>-,293</b>	<b>-2,256</b>	<b>,028</b>
EVALUACION POSTQT	8,376	6,817	,168	1,229	,225
DOSIS RT	-8,848	7,068	-,161	-1,252	,216
RESPUESTA POST RT	5,215	4,110	,183	1,269	,210
DHL POSTRT	6,788	15,582	,060	,436	,665

## **ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA**

### **Supervivencia y Sobrevida libre de enfermedad**

Con una mediana de seguimiento de 36 meses (2 – 139 meses), la supervivencia relativa fue del 96%. La Sobrevida Libre de Enfermedad a 3 y 5 años fue de un 50%, y 18% respectivamente. La media fue de 44 meses (Intervalo confianza 95% 37.9 -50.1). La mediana fue de 39 meses (Intervalo confianza 95% 33.1 – 44.8).





### MEDIAS Y MEDIANAS DEL TIEMPO DE SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD

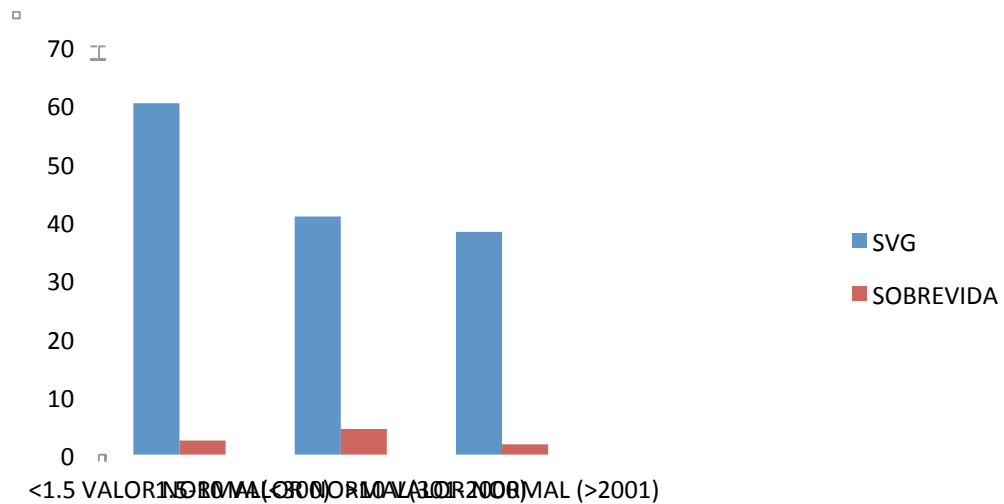
Media <sup>a</sup>				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
44,028	3,117	37,918	50,137	39,000	2,970	33,179	44,821

### Impacto de los factores pronósticos clásicos en la Supervivencia y sobrevida libre de enfermedad

Como variables para el análisis de supervivencia se incluyeron también los factores pronósticos clásicos descritos previamente (edad, estadio clínico, localización del tumor primario, presencia de metástasis al diagnóstico,

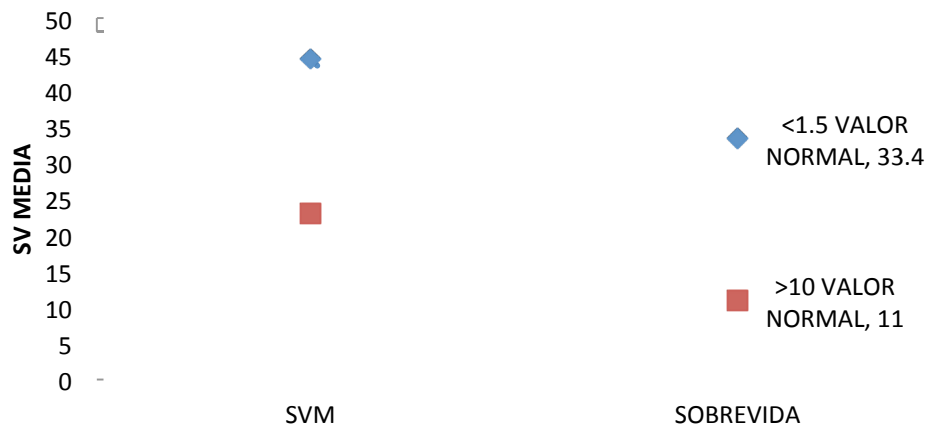
localización del tumor primario, elevación de los niveles séricos de AFP, BHCG y LDH). Las variables asociadas a supervivencia fueron los niveles de DHL inicial encontrando que los pacientes con niveles mayores a su valor normal tenían menores tasas de supervivencia (44%) en comparación con los que tenían niveles normales los cuales alcanzaron tasas de supervivencia de hasta 60%), otro factor es el tipo de quimioterapia administrada en donde se observa que con el esquema de logothetis se alcanzaron tasas de supervivencia media de 77.2% y con esquemas clásicos como BEP x 3 y EP x 4 41.4% fueron de 42% y 39% respectivamente. Los niveles de DHL postradioterapia también se asociaron a mejores tasas de supervivencia logrando una media de supervivencia de 44% con niveles normales vs 23% con niveles > valor normal. La dosis de radioterapia no se asoció a mejoría en sobrevida libre de enfermedad.

En el análisis de correlación de Pearson que compara la sobrevida contra factores pronósticos, se encontró una relación con niveles de DHL Coeficiente de Correlación .749 P= 0.003, y tipo de quimioterapia Coeficiente de Correlación .859, P= 0.006.





### NIVELES DHL POSTRT



## 8.- DISCUSIÓN

Los TCG en el varón se ha convertido en las últimas tres décadas en el modelo de neoplasia sólida curable. El factor fundamental en su alta tasa de curaciones es su extraordinaria sensibilidad a la quimioterapia basada en cisplatino. Aun así, entre el 20 y el 30% de los pacientes con enfermedad avanzada fallecen por cáncer.

Numerosas variables clínicas, serológicas y moleculares han sido estudiadas con el objetivo de definir subgrupos de pacientes con pronóstico homogéneo. Los sistemas de estratificación de riesgo, y entre ellos la clasificación pronóstica del International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG), han permitido diseñar estrategias terapéuticas específicas en los grupos de mayor y menor riesgo. En los de bajo riesgo el objetivo del tratamiento ha sido reducir la toxicidad sin comprometer la eficacia, y en los pacientes de riesgo intermedio y alto mejorar la eficacia con una toxicidad aceptable. A pesar de ello en torno a un 5-10% de los pacientes de bajo riesgo, 15-20% de riesgo intermedio y un 40-50% de alto riesgo no alcanzan una remisión completa duradera.

Después de la orquiectomía, las guías de la NCCN (National Cancer Center Network) y del EGCCCG (European Germ Cell Cancer Consortium Group) recomiendan la quimioterapia de inducción para la etapa IIC o para tumores voluminosos retroperitoneales tanto en el seminoma como en el no seminoma, sin embargo al finalizar la quimioterapia solo en el 70% se observa respuesta completa, definida como la normalización de los marcadores tumorales séricos y la resolución radiológica de las masas retroperitoneales. El 30% restante, presenta una masa residual que puede corresponder a necrosis, fibrosis, teratoma o tumor viable. El manejo de las masas residuales en estadios avanzados es controversial, para los seminomas las masas retroperitoneales residuales post-quimioterapia no deben necesariamente ser resecadas, pueden dejarse en vigilancia con estudios de imagen y marcadores tumorales. El PET-CT con FDG juega un papel muy importante en el seguimiento del seminoma, debido a su alta sensibilidad y especificidad del 80 % y 90% respectivamente, permitiendo distinguir la presencia o no de tumor viable. Cuando la masa retroperitoneal tiene

un tamaño mayor a tres centímetros, la utilización del FDG- PET estaría indicado para valorar la posible existencia de células tumorales malignas y en función del resultado realizar tratamiento activo o seguimiento. Finalmente, cuando se objetiva progresión de la enfermedad, se recomienda tratamiento de rescate dependiendo del tamaño de la masa residual.

En algunos casos en tumores testiculares seminomatosos con masas residuales postquimioterapia se prefiere administrar radioterapia de consolidación, ya que la cirugía es un reto que requiere un equipo interdisciplinario con experiencia en el manejo de pacientes con cáncer testicular, aun así se presentan tasas de complicaciones del 20%, con bajos porcentajes de tumor viable en los reportes histopatológicos (10-20%). Otro factor es la administración de quimioterapia previa basada en el esquema BEP, en donde la bleomicina tiene una importante toxicidad pulmonar, y su utilización puede asociarse con complicaciones pulmonares relacionadas con la cirugía.

Como sabemos la base del tratamiento de quimioterapia es el cisplatino, principalmente esquemas de BEP es el mas utilizado, es interesante los resultados de este estudio que mostraron la superioridad del esquema de logothetis (CDDP/CFM) que alcanzó tasas de supervivencia media del 77.2% y con esquemas clásicos como BEP x 3 y EP x 4 fueron de 42% y 39% respectivamente. Las tasas de respuesta posterior a la quimioterapia de primera línea fueron del 97% con respuesta parcial, de los cuales el 72% eran tumores residuales >3cm. La respuesta global al tratamiento con QT+RT de consolidación se observó que el 79.2% se encontraba libre de enfermedad, y solo el 4.3% murieron por enfermedad. En nuestra serie también se mostró que el tipo de quimioterapia administrada (Logothetis), niveles de DHL iniciales y postradioterapia son factores pronóstico asociados a la sobrevida libre de enfermedad que concuerda con lo reportado en la literatura.

Nuestra serie muestra que la radioterapia de consolidación a masas residuales postquimioterapia es oncológicamente eficaz con tasas de supervivencia relativa del 96% y la SLE a 3 y 5 años fue del 50 y 18% respectivamente.

## **9.- CONCLUSIONES**

Bien que por sus características retrospectivas este análisis carece de poder para formular conclusiones, si manifiesta tendencias concordantes con la literatura actual y pone de relevancia los siguientes aspectos en la población mexicana portadora de cáncer de testículo, histología seminoma:

Se logró identificar una tendencia sobre el tratamiento utilizado en nuestra institución; en donde los pacientes con seminoma puro estadios clínicos avanzados reciben un tratamiento multimodal inicialmente con quimioterapia basada en platino (BEP y EP fueron los esquemas más utilizados en el 88.6%) y posteriormente cuando aun persiste un residual postquimioterapia de forma rutinaria son llevadas a radioterapia con dosis entre 30 -36Gy, sin ser este un factor relacionado a supervivencia global, en algunos casos seleccionados en donde por imagen (TAC o PET-CT) o marcadores tumorales había sospecha de persistencia de enfermedad fueron llevados cirugía para resección del residual, en nuestro estudio se reporto 4 de 5 pacientes sin evidencia de neoplasia, solo 1 paciente reporto positivo para seminoma.

Nuestra serie muestra que la radioterapia de consolidación a masas residuales postquimioterapia es oncológicamente eficaz con tasas de supervivencia relativa del 96% y la SLE a 3 y 5 años fue del 50 y 18% respectivamente.

Concluimos que el tratamiento secuencial de quimioterapia y radioterapia es un esquema aceptable y tolerable en los pacientes con seminoma puro y enfermedad retroperitoneal voluminosa con buenos resultados superiores a los de la literatura, y podríamos considerarla una opción de tratamiento para este grupo de pacientes.

Son necesarios estudios prospectivos que permitan la confirmación de estos resultados

## 10.- BIBLIOGRAFIA

1. Pathologie 2014 May;35(3):218-23
2. Rapley EA, Turnbull C, Al Olama AA, et al. A genome-wide association study of testicular germ cell tumor. *Nat Genet* 2009;41:807-810
3. K. Litchfield, J. Shipley et al . Common variants identified in genome-wide association studies of testicular germ cell tumour: an update, biological insights and clinical application Turnbull *Andrology*, 2015, 3, 34–46
4. Sheikine Y, Genega E, Melamed J, Lee P, Reuter VE, Ye H. Molecular genetics of testicular germ cell tumors. *Am J Cancer Res* 2012;2:153-167
5. Lempiäinen A, Sankila A, Hotakainen K, et al. Expression of human chorionic gonadotropin in testicular germ cell tumors. *Urol Oncol* 2014
6. Chieffi P, Chieffi S, Franco R, et al. Recent advances in the biology of germ cell tumors: implications for the diagnosis and treatment. *J Endocrinol Invest* 2012;35:1015–1020.
7. Ehrlich Y, Beck SD, Ulbright TM, et al. Outcome analysis of patients with transformed teratoma to primitive neuroectodermal tumor. *Ann Oncol* 2010;21:1846–1850.
8. Donohue JP. Evolution of retroperitoneal lymphadenectomy (RPLND) in the management of non-seminomatous testicular cancer (NSGCT). *Urol Oncol*. 2003 Mar-Apr;21(2):129-32.
9. Chiappa,S.;Galli,G,y Palma, C.: *Clin. Red.* 15:202, 1964
10. Richie JP. Neoplasms of the testis, in Walsh PC et al. (eds). *Campbell's Urology*. 7th ed. Philadelphia: Saunders,1997: pp. 2411-2452
11. Jamleson J. y Dobson J; *Lancet*, 1:493, 1910
12. Richie JP, Birnholz J, Garnick MB. Ultrasonography as a diagnostic adjunct for the evaluation of masses in the scrotum. *Surg Gynecol Obstet*. 1982 May;154(5):695-8.
13. *Open Access Journal of Urology* 2010;2 143–154
14. Moul JW. Timely diagnosis of testicular cancer. *Urol Clin North Am*. 2007;34:109–11

15. Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ*. 2000;321:789–792
16. Aganovic L, Cassidy F . Imaging of the scrotum . *Radiol Clin North Am*. 2012 Nov;50(6):1145-65.
17. Van Casteren NJ, Looijenga LH, Dohle GR. Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. *Int J Androl*. 32: 279-287, 2009.
18. Fiona Hughes Cassidy, MD • Kevin M. Ishioka. MR Imaging of Scrotal Tumors and Pseudotumors. *RadioGraphics* 2010; 30:665–683
19. Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE et al . Testicular Cancer Pathogenesis, Diagnosis and Endocrine Aspects. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2013 Dec 17.
20. Geurts van Kessel A, van Drunen E, de Jong B, et al. Chromosome 12q heterozygosity is retained in i(12p)-positive testicular germ cell tumor cells. *Cancer Genet Cytogenet* 1989;40:129–134.
21. Gilbert D, Rapley E, Shipley J. Testicular germ cell tumours: predisposition genes and the male germ cell niche. *Nat Rev Cancer* 2011;11:278–288.
22. Sheikine Y, Genega E, Melamed J, et al. Molecular genetics of testicular germ cell tumors. *Am J Cancer Res* 2012;2:153–167.
23. Greene MH, Kratz CP, Mai PL, et al. Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:R109–R121.
24. Netto GJ, Nakai Y, Makayama M, et al. Global DNA hypomethylation in intratubular germ cell neoplasia and seminoma, but not in nonseminomatous male germ cell tumors. *Mod Pathol* 2008;21:1337–1344.
25. Cao D, Li J, Guo CC, et al. SALL4 is a novel diagnostic marker for testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1065–1077
26. Heidenreich A, Weissbach L, Holth W, Albers P, Kliesch S, Kohrmann KU, Dieckmann KP. German Testicular Cancer Study Group. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumour of the testis. *J Urol* 2001Dec;166(6):2161-5.



27. Petersen PM, Giwercman A, Daugaard G, Rorth M, Petersen JH, Skakkebaek NE, Hansen SW, von der Maase H. Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis. *J Clin Oncol* 2002 Aug;20(6):1537-43.
28. Heidenreich A, Weissbach L, Holtl W, et al. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. *J Urol* 2001;166:2161-2165.
29. *Ann Oncol* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi125-32.
30. Cohn-Cedermark G, Stahl O, Tandstad T, Swenoteca. Surveillance vs. adjuvant therapy of clinical stage I testicular tumors - a review and the SWENOTECA experience. *Andrology* 2015;3:102-110
31. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, et al. Randomized trial of 30 versus 20Gy 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;23:1200–1208.
32. Fossa SD, Stenning SP, Gerl A, et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant nonseminomatous germ cell tumors. *Br J Cancer*. 1999;80:1392–1399
33. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomized trial. *Lancet*. 2005;366:293–300.
34. Domont J, Massard C, Patrikidou A, et al. A risk-adapted strategy of radiotherapy or cisplatin-based chemotherapy in stage II seminoma. *Urol Oncol* 2013;31:697-705
35. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol* 2007;18:917-924
36. Becherer A, De Santis M, Karanikas G, et al. FDG PET is superior to CT in the prediction of viable tumour in post-chemotherapy seminoma residuals. *Eur J Radiol* 2005;54:284-288
37. Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, et al. Equivalence of three or four cycles

of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 2001;19:1629-1640

38. Hinz S, Schrader M, Kempkensteffen C, et al. The role of positron emission tomography in the evaluation of residual masses after chemotherapy for advanced stage seminoma. *J Urol* 2008;179:936-940
39. De Santis, A. Becherer, C. Bokemeyer, et al. 2-<sup>18</sup>F-fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial *J Clin Oncol*, 22 (2004), pp. 1034–1039
40. Hinz, M. Schrader, C. Kempkensteffen, et al. The role of positron emission tomography in the evaluation of residual masses after chemotherapy for advanced stage seminoma. *J Urol*, 179 (2008), pp. 936–940
41. Steyerberg EW, Vergouwe Y, Keizer HJ, Habbema JD. Residual mass histology in testicular cancer: development and validation of a clinical prediction rule. *Stat Med* 2001;20:3847–59.
42. Sheinfeld J, Bartsch G, Bosl G. *Campbell-Walsh urology*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2007.
43. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy—results from an international study group. *J Clin Oncol* 2001;19:2647–57.
44. Y. Vergouwe, E.W. Steyerberg, R.S. Foster, et al. Predicting retroperitoneal histology in postchemotherapy testicular germ cell cancer: a model update and multicentre validation with more than 1000 patients. *Eur Urol*, 51 (2007), pp. 424–432
45. G.M. Duchesne, S.P. Stenning, N. Aass, et al. Radiotherapy after chemotherapy for metastatic seminoma—a diminishing role. MRC Testicular Tumour Working Party. *Eur J Cancer*, 33 (1997), pp. 829–835