



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado e Investigación

Hospital Juárez de México

“Frecuencia y Características Clínicas de Pacientes con Cáncer de Testículo temprano no seminoma en la unidad de Oncología del Hospital Juárez de México”

T e s i s

para obtener el grado de

Especialista en medicina; Cirugía Oncológica (Adultos)

P r e s e n t a:

Eduardo Gutiérrez Martín

Director Tesis:

Erik Efraín Sosa Duran

Ciudad de México. 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Armado Ramírez Ramírez

Jefe del Servicio de Oncología

Profesor titular del curso de posgrado. UNAM

Hospital Juárez de México

Dr. Jorge Alberto del Castillo Medina

Jefe de Enseñanza e Investigación de Posgrado

Hospital Juárez de México

Dr. Erik Efraín Sosa Duran

Director de Tesis.

Cirujano Oncólogo Adscrito Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

Dr. Eduardo Gutiérrez Martin

Tesista

Residente de 3er grado de cirugía oncológica, Unidad de Oncología Hospital Juárez de México

AGRADECIMIENTOS.

En primer lugar a Dios.

A mi familia por el apoyo incondicional, por ser el principal pilar de mi vida.

A Melissa Rosero, mi compañera de vida.

Isaac y Elizabeth, motor de mi vida, cada pelea y cada logro es para ellos.

A mis amigos. Carlos Alvarado por ser esa guía, que solo un gran medico puede ser. Sandra Montiel por mostrarme el verdadero valor de la amistad, y enseñarme que gracias a ellos y las quincenas, este camino valía la pena. Nancy Márquez por ser mi amiga incondicional, enseñarme el valor de la responsabilidad. Oscar Rosas, por mostrarme que se necesita valor y entrega para ser un gran cirujano. Bismark por compartir y enriquecer mi formación con su experiencia y sabiduría.

A mis maestros, que con su experiencia y conocimiento inculcaron en mí el amor por esta bella disciplina.

“ Porque juntos venimos y Juntos nos vamos”...

INDICE

1. Resumen	6
2. Marco teórico.....	7
3. Justificación.....	16
4. Pregunta de investigación.....	16
5. Objetivo General.....	16
5.1Objetivos Específicos.....	17
6. Material y métodos.....	18
7. Criterios de selección de la muestra.....	18
8. Definición de variables.....	19
9. Técnicas, procedimientos e instrumentos de recolección de la información	21
10. Análisis estadístico.....	21
11. Aspectos éticos.....	22
12. Resultados.....	23
13. Discusión.....	26
14. Conclusiones.....	32
15. Gráficos.....	34
16. Bibliografía.....	38

RESUMEN

Introducción: El cáncer germinal de testículo representa el 1% de las neoplasias malignas en el hombre y 5% de los tumores urológicos, los avances en medicina han permitido sobrevividas mayores al 95%, sin embargo depende del tipo histológico, etapa clínica y respuesta al tratamiento, por lo que el diagnóstico oportuno es un factor fundamental para mejorar o mantener esta sobrevivida reportada a nivel mundial.

Material y métodos; Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal, con el objetivo de conocer las características clínicas de los pacientes diagnosticados con cáncer germinal testicular no seminoma (CGTNS), en estadios tempranos, así como sobrevivida y periodo libre de enfermedad en el periodo de 01 de enero de 2011 a 01 de enero 2015.

Resultados; se documentaron 38 pacientes con diagnóstico CGTNS en etapa clínica temprana, edad promedio 24.97 años (rango 18-52), 55% lado izquierdo, 81% etapa clínica IA, tratados posterior a la orquiectomía radical con linfadenectomía retroperitoneal laparoscópica 60.5% (23 casos), Quimioterapia 13% (10 casos) y Vigilancia 5 casos (13%). periodo de seguimiento promedio de 22.4 meses, se observó sobrevivida global del 100%, con recaída en 4 pacientes, a los 5 meses en 1 caso, 7 meses en 2 casos y 8 meses en el último caso.

Conclusiones. La elección de tratamiento del CGTNS, debe ser basado en el consentimiento bajo información, de acuerdo a los factores de riesgo de recaída, debido a que la elección de alguna de las tres opciones de manejo aun son controversiales, lo importante es evitar el sobretratamiento de este tipo de pacientes sin comprometer la sobrevivida.

Marco Teórico

Epidemiología; A nivel mundial el cancer de testículo representa menos del 1% de las neoplasias malignas (0.4%),¹ en Estados Unidos de Norte América (EEUU), para el 2016 se estimaron 8720 casos, representando 0.5 % de las neoplasias malignas y 0.02% como causa de mortalidad.² En México el reporte histopatológico de las neoplasias malignas en el 2006, el cancer urológico represento el 12.6% de todas las neoplasias, el cancer de testículo ocupo el cuarto lugar en frecuencia de los tumores urológicos, con un 1.28%.³ y es la neoplasia mas frecuente de los 20 a 34 años de edad, y uno de cada 250 hombres puede desarrollar esta entidad. La sobrevida global es mayor al 95% a 5 años.

Factores de Riesgo; Están descritos diferentes factores que condicionan un riesgo de desarrollar esta neoplasia (tabla 1), y es importante su conocimiento para poder orientar a varones de 20 a 35 años para que se revisen cotidianamente sus testículos y acudan a valoración medica frente a alguna anormalidad.⁴ a pesar de que aun no se dispone con guías de detección, pero si de diagnostico temprano.⁵

RR	Tabla 1.- Factores de riesgo de cáncer de testículo
12	Historia personal de cancer de testiculo contralateral
8	Criptorquidia no tratada
2	Criptorquidia tratada
10	Historia familiar de primer grado
	Neoplasia germinal intratubular o Carcinoma in situ
3	infertilidad
8	Microcalcificaciones
5	Raza Blanca
	Disgenesia Gonadal
	Síndrome de Klinefelter

RR; riesgo relativo

Manifestaciones clínicas

La manifestación mas importante en cancer de testículo es el aumento de volumen a nivel escrotal, también conocido como masa escrotal. Su diagnostico diferencial incluye, hidrocele, espermatocele, hernia inguinoescrotal, orquiepidimitis, trauma escrotal, la exploración clinica puede ayudar a la sospecha clinica, frente a una masa escrotal que no transilumina, pétreo, no dolorosa, de crecimiento progresivo debe orientar al diagnostico de un cancer de testículo, el apoyo con ultrasonido ayuda a el diagnostico, sin embargo el estudio histopatológico es importante para concluir con el diagnostico. El dolor lumbar puede orientar que se trata de una enfermedad avanzada por infiltración tumoral retroperitoneal. Otros signos asociados a enfermedad avanzada son perdida de peso, tos, ictericia, dolor abdominal, etc.

El ultrasonido escrotal es el estudio de imagen de estudio inicial en un paciente con sospecha de cancer de testículo, con una sensibilidad del 100% de detectar parénquima tumoral (zonas heterogéneas intraparenquimatosas con zonas de bajo flujo arterial al asociarlo a modo doppler) ⁶

Diagnostico

El diagnostico es basado en el estudio histopatológico del testículo afectado, y si la sospecha es alta de malignidad la resección debe ser radical, es decir orquiectomía con ligadura alta del cordón, por vía escrotal, debido a que si se viola el escroto se modifica el patrón de diseminación tumoral y modifica la conducta terapéutica. Es importante que antes de la resección quirúrgica del tumor se tenga medición basal de marcadores tumorales y se incluyen alfa feto proteina (AFP), fracción Beta de la gonadotropina corionoca humana (FBGCh) y deshidrogenasa láctica (DHL) ⁶

Histopatología⁷

Las neoplasias germinales del testículo son clasificadas como seminoma y no seminoma en esta ultima se incluyen los germinales mixtos, y el tipo histopatológico seminoma con elevación de alfa fetoproteina serica. que se diferencian de su comportamiento biológico y requieren manejo diferente.

El carcinoma in situ (neoplasia intratubular de células germinales) es el precursor de los tumores invasivos de células germinales y se encuentra en casi todos los casos de tumores testiculares de células germinales. El carcinoma in situ llega a ser un tumor invasivo de células germinales en un periodo aproximado de cinco años.

Cancer germinal de testículo Seminoma clásico. La imagen microscópica características de esta neoplasia se caracteriza por placas de células neoplásicas, con abundante citoplasma, núcleo hipercromático, y nucléolo prominente. Se observa comúnmente, abundante infiltrado linfocitario. La mayoría de los seminomas no producen elevación de marcadores séricos, pero ocasionalmente, la presencia de células gigantes de sincitiotrofoblasto pueden favorecer elevación moderada de BHCG, pero nunca hasta 500mlu/ml.

Las variantes histológicas el tipo seminoma son el anaplasico y el espermatocítico, no presentan repercusión clínica, ni cambio en su manejo. El seminoma espermatocítico se presenta en pacientes mayores y tiene bajo potencial metastásico.

Cancer germinal de testículo tipo No seminoma. Estos tumores pueden estar compuestos por una sola histología o seguir múltiples patrones histológicos. A través de un proceso, poco entendido, de mutaciones, una sola clona de neoplasia intratubular puede dar origen a una neoplasia indiferenciada (seminoma), o a una neoplasia cigótica primaria (carcinoma

embrionario). Posteriormente si la diferenciación de carcinoma embrionario, es hacia tejido somático, da origen a un teratoma , al contrario si la diferenciación es hacia componentes extraembrionarios puede surgir coriocarcinoma y tumor de senos endodérmicos.

Carcinoma embrionario. Es el más des diferenciado de los tumores germinales y es pluripotencial. Se caracteriza por células con escaso citoplasma y bordes celulares indistinguibles. Se agrupan en placas o en estructuras glandulares. Inmunohistoquímicamente suelen ser positivos para citokeratinas, CD30, PLAP, AFP y hCG. Se puede relacionar con elevaciones moderadas de AFP y/o hCG, y frecuentemente, estos marcadores son negativos. La concentración seria de DHL es una factor importante de pronostico en enfermedad metastasica.

Coriocarcinoma. Está compuesto de citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto. Expresa fuertemente hCG. Frecuentemente se presenta con enfermedad metastasica hematógica, y tumor sangrante.

Senos endodérmicos. Es comúnmente visto como un componente en tumores mixtos. En forma pura se presenta, principalmente en tumores mediastinales. Los patrones histológicos observados pueden ser papilar, solido, glandular, hepatoide, macroquísticos, y microquísticos. Se pueden observar arreglos celulares perivasculares que son conocidos como cuerpos de Schiller-Duval. En inmunohistoquímica, son positivos de forma difusa para AFP y también pueden ser positivos para citokeratinas, SALL4, glipican-3, PLAP y CD117.

Teratoma. Se origina de un precursor pluripotencial (carcinoma embrionario o senos endodérmicos) y contiene células somáticas de al menos 2, de las 3 capas celulares germinales. Es frecuentemente visto como componente de tumores de histología mixta en

adultos . Un pequeño porcentaje de tumores en pospuberes parece tener teratoma como componente único. El teratoma inmaduro muestra diferenciación somática parcial, mientras que el teratoma maduro, presenta tejidos maduros como cartílago, musculo esquelético o tejido nervioso, y frecuentemente forma quistes. El teratoma no produce elevación de marcadores tumorales.

Estadificacion.

El sistema de estadificación utilizado para el cáncer de testículo, es el propuesto por AJCC (American Joint Commite on Cancer) séptima edición 2010⁸ basado en Tumor , Nódulo, Metástasis (tabla 2 y 3). Una importante distinción con las ediciones previas, es la inclusión de las Clasificación "S" haciendo referencia a la persistencia de la elevación de los marcadores tumorales post orquiectomia basado en la vida media de cada uno; AFP 5 a 7 dias, FBGCh; 24 a 48 horas. (tabla 4)

Los estudios de extensión están basados en el comportamiento biológico, donde es necesario una Tomografía Abdominal contrastada y si Hay enfermedad ganglionar retroperitoneal extenderla a tórax. La tomografía por emisión de positrones aun no juega un papel importante en la etapificación del cancer de testículo.

T		N		M	
Tx	Primario no evaluable	Nx	Linfonodos regionales no pueden ser valorados	Mx	Metástasis distantes no valorables
Tis	Neoplasia intratubular	N0	Sin metástasis en linfonodos regionales		
T0	No evidencia de primario	N1	Conglomerado de 2cm o menos, o múltiples linfonodos, ninguno mayor de 2cm.	M0	Sin metástasis distantes
T1	limitado al testículo y epidídimo, sin invasión linfovascular. Puede invadir túnica albugínea, pero no vaginalis.	N2	Conglomerado mayor de 2cm, pero no de 5cm, o múltiples linfonodos mayor de 2cm pero no de 5cm.	M1	Metástasis pulmonares o linfonodos no regionales
T2	limitado al testículo y epidídimo, con invasión linfovascular o que rebasa túnica albugínea e invade vaginalis				
T3	Tumor que invade cordón espermático	N3	Conglomerado mayor a 5cm.	M1B	Metástasis en otros órganos.
T4	Tumor que invade escroto.				

Tabla 2: sistema de etapificación del cancer de testículo basado TNM de la AJCC⁸

ETAPA CLINICA		DEFINICION
I	IA	T1 N0 M0 S0
	IB	T2-T4 N0 M0 S0
	IS	T1-T4 N0 M0 S1-3
II	IIA	T1-4 N1 M0 S0-1
	IIB	T1-4 N2 M0 S0-1
	IIC	T1-4 N3 M0- S0-1
III	IIIA	T1-4 N0-3 M1A S0-1
	IIIB	T1-4 N0-3 M0-1A S2
	IIIC	T14 N0-3 M0-1B S0-3

Tabla 3 Sistema de etapificacion TNM AJCC⁸

Tabla 4; nivel de marcadores tumorales posoperatorios.

SX	Estudio no disponible o no realizado
S0	Valores en límites normales
S1	AFP (ng /mL) menor de 1000 DHL menor a 1.5 su valor normal HCG (U/mL) menor a 5000
S2	AFP (ng/mL) más de 1000 hasta 10,000 HCG (mIU/mL) más de 5000 hasta 50,000 DHL mas de 1.5 hasta 10 veces su valor normal
S3	AFP (ng/mL) más de 10,000 HCG (mIU/mL) más de 50,000 DHL más de 10 veces su valor normal

Patrones De Diseminación y conducta biológica

El comportamiento biológico del cancer germinal de testículo es dependiente de múltiples factores, uno es el tipo histopatológico, inicialmente se desarrolla en el parénquima testicular, afecta por contigüidad a la albugínea, infiltra la vaginal y puede diseminarse por el cordón o infiltrar el escroto, por ejemplo el riesgo de diseminación ganglionar en seminoma es alto cuando su tamaño tumoral es mayor de 4 cm o infiltra la red de testis, y en no seminoma si tiene invasión linfovascular o su componente carcinoma embrionario este riesgo se eleva al 50%. En el componente coriocarcinoma puro o mixto, el patrón de diseminación puede ser mas hematogéno con volumen tumoral testicular bajo. El primer relevo ganglionar es el retroperitoneo, el lado izquierdo drena a ganglios para aórticos, el lado derecho a

intercavaoarticos, pero se consideran ganglios regionales los; intercavo aórticos, para aórticos, paracavales, preaorticos, precavos, retroaorticos y retrocavos

El seminoma puede metastatizar de forma importante a través del sistema linfático, en retroperitoneo, linfáticos retrocraurales, mediastinales, supraclaviculares y cervicales. Las metástasis pulmonares son frecuente, mientras las extrapulmonares no lo son.

Geminales mixtos. Similar al seminoma la principal vía de diseminación es linfática, y generalmente presenta metástasis de forma más temprana. El carcinoma embrionario, en algunos casos, exhibe metástasis hematógenas a pulmón o vísceras no pulmonares sin evidencia clínica de afección linfática.

Factores que Afectan el Resultado.

En la etapa clínica I de tumores germinales no seminoma, la presencia de invasión linfovascular está asociada con aproximadamente 50% de riesgo de recurrencia con vigilancia exclusivamente. Un porcentaje elevado de carcinoma embrionario, también se ha asociado con alto riesgo de recurrencia en algunas series. En el seminoma EC I, tamaño tumoral mayor de 4cm, está asociado con aproximadamente 30% de riesgo de recurrencia, solo con vigilancia. El compromiso de la rete testis, aunque no se ha validado como factor de riesgo, se menciona en algunas series.¹²⁻¹⁸

La clasificación de pacientes con enfermedad metastásica, como de pronóstico bueno, intermedio y pobre diagnóstico se basa en los marcadores tumorales y la extensión de la enfermedad (Figura 5)

Tabla 5. Clasificación de riesgo de Cáncer Germinal de Testículo		
Grupo de Riesgo	Seminoma	No seminoma
Bueno	Cualquier hCG Cualquier LDH Ausencia de metástasis extrapulmonares Cualquier sitio primario	AFP menor de 1000ng/mL hCG menor de 5000 mIU/mL LDH menor de 1.5 su valor normal Ausencia de metástasis viscerales no pulmonares Primario gonadal o retroperitoneal
Intermedio	Metástasis viscerales no pulmonares Cualquier hCG Cualquier LDH Cualquier sitio primario	AFP 1,000-10,000 ng/mL hCG 5,000-50,000 mIU/mL LDH 1.5-10 su valor norma Ausencia de metástasis viscerales no pulmonares Primario Gonadal o retroperitoneal
Pobre	No existe.	Primario mediastinal Metástasis viscerales no pulmonares AFP mayor de 10,000 hCG mayor de 50,000 LDH mayor 10 veces su valor normal.

Tratamiento.

El tratamiento del cancer de testículo temprano no seminoma es controversial y están descritas tres modalidades de manejo; observación, 2 ciclos de quimioterapia basado en etoposido, platino y bleomicona, y linfadenectomía retroperitoneal abierta o laparoscópica, su elección debe estar elegida por el paciente y debe estar basada en el riesgo de recaída, y la morbilidad de cada terapéutica.¹⁶⁻¹⁹ con una sobrevida mayor al 95%

JUSTIFICACIÓN

A pesar de que la prevalencia del cancer de testículo es menor al 1%, esta neoplasia representa la neoplasia mas frecuente en hombres de 15 a 35 años, con una incidencia en aumento de forma exponencial, colocándola en un problema de salud publica a nivel nacional y mundial, la experiencia de hospitales mexicanos es necesaria para poder establecer un panorama epidemiológico y así determinar la necesidad de estrategias de diagnóstico temprano.

PREGUNTA DE INVESTIGACION: ¿Cuáles es la frecuencia y características clínicas del cancer de testículo temprano no seminoma en la unidad de oncología del Hospital Juárez de México.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN: Conocer la frecuencia y las características clínicas de los pacientes diagnosticados con cáncer germinal testicular no seminoma, en estadios tempranos, I S-0, así como sobrevida y periodo libre de enfermedad en el periodo de 01 de enero de 2011 a 01 enero 2015

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Buscar en la base de datos de tumores malignos de la unidad de oncología los pacientes con diagnóstico de cáncer germinal de testículo no seminoma etapa clínica IA-B S-0
- 2.- Realizar un análisis descriptivo de las características clínicas de pacientes con CGTNS EC IA-B S-0
- 3.- Determinar estirpe histológica de mayor prevalencia
- 4.- Describir evolución clínica de los pacientes con diagnóstico de cáncer testicular temprano no seminoma
- 5.- Señalar la relación entre criptorquidia y cáncer testicular
- 6.- Identificar terapéutica de mayor frecuencia utilizada
- 7.- Identificar factores de pronósticos presentes en los pacientes con cáncer testicular temprano

Material y Metodos

Es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de expedientes de pacientes con diagnostico de cancer germinal de testículo no seminoma etapas clínicas IA, IB con marcadores que se negativizaron a las 4 semanas de la orquiectomía, del periodo de enero 2011 a enero 2015. Para su análisis se recolectaron variables como edad, ocupación, antecedentes heredo familiares, hábito tabáquico, antecedentes personales patológicos, fertilidad, factores de riesgo, presentación clínica, testículo afectado, marcadores preoperatorios, tipo histológicos, tamaño tumoral, etapa clínica, manejo establecido y tiempo de seguimiento.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de cáncer de testículo no seminoma etapas clínicas T1 y T2, S0, tratados en la unidad de oncología del hospital Juárez de México del periodo 01 de enero 2011 a 31 de diciembre 2015

Criterios de exclusión: Pacientes con diagnóstico de cáncer de testículo no germinal y seminoma o seminoma etapas clínicas avanzadas, IS, IIA, IIB, IIIA, IIIB y IIIC

DEFINICION DE VARIABLES:

VARIABLES	Definición	Tipo	Nivel de medición
Edad	con origen en el latín aetas, es un vocablo que permite hacer mención al tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Cuantitativa	Media y desviación estándar
ocupación	Es un término que proviene del latín occupatio y que está vinculado al verbo ocupar (apropiarse de algo, residir en una vivienda, despertar el interés de alguien). El concepto se utiliza como sinónimo de trabajo, labor o quehacer.	Cuantitativo Estudiante Obrero Comerciante	Porcentaje
Antecedentes heredofamiliares oncológicos	Registro de las relaciones entre los miembros de una familia junto con sus antecedentes médicos. Los antecedentes familiares pueden mostrar las características de ciertas enfermedades en una familia. También se llama antecedentes médicos familiares.	Cualitativa	Positivo/negativo
Tabaquismo	El concepto se utiliza para nombrar a la adicción que un sujeto experimenta por el tabaco, lo que suele generarse por la nicotina.	Cualitativo	Positivo/negativo
Antecedentes personales patológicos		Cualitativo Tabaquismo Trauma Cirugía criptorquidia disgenesias gonadales	Positivo/negativo
Fertilidad	Es la capacidad de producir o sustentar una progenie numerosa	Cualitativo	Conservada/ afectada
presentación clínica	En medicina se denomina cuadro clínico al conjunto de síntomas que presenta un paciente, y que le permiten al médico hacer	Cuantitativa Dolor	Porcentaje

	un diagnóstico de la enfermedad	Tumor	
testículo afectado	Hace referencia al testículo portador del tumor primario.	Cuantitativa Derecho / izquierdo	porcentaje
Marcadores tumorales preoperatorios	Un marcador tumoral es una sustancia (proteína u hormona) naturalmente presente en el organismo, pero que en caso de cantidad elevada, puede indicar la presencia de un cáncer.	Cuantitativa DHL BHCG AFP	Unidades internacionales
tipo histológicos	Hace referencia al subtipo histológico al que pertenezca el tumor estudiado.	Cuantitativa Mixto Senos endodérmicos Coriocarcinoma Carcinoma embrionario teratoma	porcentaje
tamaño tumoral	Dimensión, generalmente expresado en centímetros, del tumor a estudiar.	cuantitativa	centímetros
terapéutica establecido	Señala las medidas realizadas para llevar al paciente a la curación de la enfermedad.	Cuantitativa QT Cirugía Vigilancia estrecha.	porcentaje
tiempo de seguimiento	Lapso durante el cual se a vigilado la evolución del paciente, na vez tratada la patología.	Cuantitativa	Meses
Factores pronósticos	Circunstancia que aumenta la probabilidad de que una persona recaiga de una enfermedad. tras ser extirpada. En oncología, los factores pronóstico son de importancia crucial para indicar tratamientos adyuvantes.	Cuantitativo Invasión linfovascular Componente de carcinoma embrionario	Porcentaje
Sobrevida	Es la proporción de pacientes que sobreviven, del total de pacientes	cuantitativa	meses

	afectados por la enfermedad en un lapso determinado		
Periodo libre de enfermedad	Valora el tiempo transcurrido desde la desaparición de la evidencia clínica, radiológica y analítica de la enfermedad tumoral, hasta la recurrencia de la misma o el fallecimiento del paciente por otra causa.	cuantitativa	Meses

TECNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE LA INFORMACION. Se recurrirá a la base de datos de neoplasias urológicas, del servicio de oncología del Hospital Juárez de México, y se recabara la información requerida, así mismo, se recurrirá al expediente clínico de cada uno de los integrantes de la muestra, para registrar la información en la hoja de captura. El registro se realizara en hoja de cálculo de Excel.

ANÁLISIS ESTADISTICO. Para variables cualitativas; medias de tendencia central como media y desviación estándar. Así como porcentajes.

Uso del programa SPSS21

ASPECTOS ETICOS: En la realización del presente proyecto de investigación se consideraron y se tomaron en cuenta los diferentes principios éticos para la investigación en humanos, los cuales están disponibles en La Declaración Internacional de Helsinki (en su versión revisada para la 59ª Asamblea Médica Mundial de Seúl, Corea de 2008 y por la Asamblea General de la OMS)El conocimiento de los detalles de identidad de los pacientes quedará restringido a los investigadores locales. Los datos serán codificados antes de entrar en la base de datos. Se respetará la confidencialidad de los pacientes

Aspectos de bioseguridad: Estudio sin riesgo.

RESULTADOS.

Se obtuvo una muestra inicial de 91 pacientes, con diagnóstico de cáncer testicular T1,T2, S0, de los cuales se excluyeron 47 pacientes, ya que la histología correspondía a seminoma clásico puro, y 6 mas con histología no seminoma, debido a que no se localizó expediente clínico. La muestra final que se obtuvo fue de 38 pacientes.

El rango de edad de edad fue de 18 hasta 52 años, teniendo como edad promedio 25 años.

(Grafica1)

En cuanto a la ocupación se refiere 8 son estudiantes lo que corresponde al 21% del total, empleados 8 (21%), obreros 6 (15%), comerciantes 5 (13%), profesionistas 4 (11%)y desempleados 7 (19%).(Grafica 2)

7 (19%) de los 38 pacientes, contaban con antecedentes familiares de cáncer, siendo solo en 1 caso, familiar de primer grado (hermano) con cáncer testicular. Del mismo modo, 4 pacientes contaban con antecedentes personales patológicos, de los cuales, en 2 se trataba de criptorquidia. El resto eran portadores de enfermedad crónico-degenerativa.(Grafica 3,4)

El 50% ya contaba con descendencia al momento del diagnóstico.

En 21 pacientes la afección fue en testículo izquierdo, correspondiendo al 55.2% del total, y 17 pacientes testículo derecho. La presentación clínica, sucedió de 2 formas. La primera, con el 92.1% (35 pacientes) de los casos, fue con tumor testicular, el 7.9% (3 pacientes) restante tuvo con sintomatología principal dolor testicular. El tamaño promedio del tumor al momento de diagnóstico fue de 6.08cm , con un rango de 2 a 13 centímetros.

Se presentaron 6 de casos de histología pura, correspondiendo 4 a teratoma maduro y 2 a teratoma inmaduro. El resto presentaba histología mixta, y en uno de ellos se observa

componente de rhabdomyosarcoma. De forma general el componente de Senos Endodérmicos fue el más abundante, encontrándose en 24 (68.5%) de los casos, en segundo lugar se localiza el componente de Teratoma Maduro siendo hallado en 19 (50%) casos. El Coriocarcinoma fue el componente menos frecuente, identificándose únicamente en 3 (7.8%) casos. (Grafica 5)

La etapa clínica prevalente fue el T1N0M0S0, 31 de los casos correspondiendo al 81.5%. En los 7 casos restantes la etapa clínica fue T2N0M0S0.

El manejo establecido fue quimioterapia en 10 (26.3%) casos, linfadenectomía retroperitoneal en 23 (60.5%) casos, siendo positiva para metástasis ganglionares retroperitoneales solo en 1 caso. 5 (13%) casos se mantuvieron en vigilancia, siendo todos T1N0M0S0, de estirpe Teratoma Maduro en 2 casos, Teratoma inmaduro 1, combinación de los anteriores en 1 caso, y rabdoide en 1 caso.(Grafica 6)

El promedio de seguimiento para la muestra es de 22.4 meses. Así mismo se presentaron 4 eventos de recaída. Uno de ellos ocurrió a los 7 meses de seguimiento, y fue en un paciente de 30 años al momento del diagnóstico, que se encontraba en vigilancia, con componente en pieza histológica de Teratoma inmaduro en 60%, y Teratoma maduro en 40%, marcadores prequirúrgicos con valores de AFP 3ng/ml, BHCG 2mUI/ml y DHL 476, tamaño tumoral de 8cm, etapa clínica T1. El segundo caso corresponde a un paciente de 20 años, con marcadores prequirúrgicos de AFP 3613ng/ml, BHCG 258mUI/ml y DHL 309, tumor de 9 centímetros, componente de senos endodérmicos 50%, Teratoma maduro 40% y Carcinoma embrionario en 10%, etapa clínica T1, a quien se le realizó linfadenectomía retroperitoneal de inicio, siendo esta negativa. El evento se presentó a los 8 meses de seguimiento. El tercer caso, se

trata de paciente de 25 años, marcadores prequirurgicos de AFP 19ng/ml, BHCG 1470mUI/ml y DHL 274, tumor de 5 centímetros, componente de Seminoma Clásico en 80%, Teratoma Maduro 10% y Carcinoma Embrionario 5%, EC T1, que en primera instancia se trató con linfadenectomía retroperitoneal, reporte histopatológico negativo.(Graf.7). La recaída se presentó a 8 meses de seguimiento. En los 3 casos la recaída fue en retroperitoneo. El último caso corresponde a paciente de 21 años, marcadores prequirurgicos de AFP 1194, BHCG 0.0 , DHL 185, componente histológico de seminoma clásico 905 y senos endodérmicos 10%, tumor de 8cm, tratado inicialmente con linfadenectomía retroperitoneal. La recaída se presentó a los 5 meses de seguimiento,, en esta ocasión manifestándose a nivel pulmonar de forma, masiva, mala respuesta a tratamiento, precipitando deterioro importante, que solo permite manejo paliativo. Dicho caso corresponde a paciente fuera de tratamiento oncológico.

El periodo libre de enfermedad promedio, incluyendo los 4 casos mencionado previamente, es de 19.3 meses

Analizando la relación presentada entre los factores de riesgo identificados para enfermedad retroperitoneal no clínica y recaída, se observa que de los 4 casos que presentaron recaída, ninguno presentaba invasión linfovascular, del mismo modo el componente de carcinoma embrionario se identificó en 2 de los casos, por lo que, en esta muestra, se podría considerar el factor de riesgo más relacionado con recaída. La invasión linfovascular se identificó en 7 pacientes, sin embargo todos ellos se encuentran libres de enfermedad al momento. 3 pacientes presentaron componente de coriocarcinoma, sin recaída al momento.

Al finalizar el estudio el 100% de los pacientes se encuentran vivos. De los pacientes que presentaron recaída, solo 1 se encuentra fuera de tratamiento oncológico, debido a bajo estado funcional. El resto de los pacientes se encuentran libres de enfermedad a la fecha de su última consulta.

DISCUSION.

El presente estudio representa de forma fidedigna la población portadora de la entidad estudiada, a nivel nacional, ya que al analizar los grupos de edad, así como la distribución en cuanto a nivel educativo, se observa que la afección principal es en el grupo de edad de 20 a 30 años, que de acuerdo a las series descritas en estudios como el de el doctor Erik Sosa Duran, que describe la experiencia en linfadenectomia retroperitoneal en cáncer testicular, y la revisión del doctor Jaime Saavedra Abril, el principal grupo de afección se ubica en edades de 15 y 35 años (5, 6), convirtiendo a esta entidad, en prioridad para los programas de salud.

De acuerdo a lo descrito de forma mundial, la mayor proporción de casos son esporádicos, sin embargo 2 de los principales factores de riesgo relacionados con el desarrollo de cáncer testicular son el antecedente de cáncer testicular en familiares de primer grado y el antecedente personal de criptorquidia (4). Dichos factores se identificaron en 3 casos, siendo solo 1 de los casos, antecedente de cáncer testicular en familiar de primer grado, y en los otros 2 se encontró el antecedente de criptorquidia en el testículo afectado.

Pocos son los estudio que se han dedicado a estudiar la distribución de la patología, en cuanto a la afección de testículo derecho o izquierdo. Así es el caso del doctor Costilla-Moreno, quien en su estudio de 2004 a 2010, describió el diagnóstico y evolución de 30 pacientes portadores de cáncer testicular, manejados en el Instituto Mexicano del Seguro Social y encontró predominio de afección de testículo derecho, afectando a 16 de los 30 pacientes estudiados. En la muestra de esta institución se encontró ligero predominio de afeccionen testículo izquierdo, con 21 casos delos 38 estudiados, lo que comprende el 55.2% de los casos. Esto sugiere no existir algún factor que influya sobre la aparición de la patología sobre uno u otro testículo en la presentación esporádica. Solo se ha encontrado como factor directamente relacionado, el antecedente de criptorquidia en esta serie. Dicho antecedente no se describe en el estudio mencionado previamente.

La presentación clínica predominante en este estudio fue el tumor testicular, correspondiendo 92.1% de los casos, y en el resto de los casos la presentación fue dolor testicular. Esto corresponde a lo señalado en los principales textos que describe la patología, en los que se menciona como principal presentación el aumento de volumen testicular, comprendiendo más del 70% de los pacientes descritos en dichos textos.(4)

En el caso de los tumores germinales no seminomatosos la histopatología puede ser pura en el menor de los casos, de forma general se presenta con histología mixta encontrando como principal componente de dichos tumores la histopatología de Senos Endodérmicos y Teratoma Maduro. Así mismo en pacientes postpuberes, las estirpes puras encontradas, de tumores germinales testiculares no seminomatosos corresponden a Teratoma maduro. La muestra estudiada se corresponde a dicha epidemiología, encontrando el componente de

Senos Endodérmicos en 68.5% de los casos de tumores germinales mixtos y teratoma maduro en 50% de los mismos. Como histopatología pura se encontraron 6 casos, de los cuales 4 corresponden a teratoma maduro, reflejando, con estos resultados lo descrito en series internacionales y en centros de gran volumen de concentración.

El 70% de los paciente diagnosticados en etapas tempranas son etapificados de forma clínica como 1A, situación que se reproduce al analizar la distribución de la población en estas etapas, ubicando al 81.5% de los paciente en etapa 1A.

El doctor Timothy D. Gillian, describe en las guías de la ASCO, para el uso de marcadores séricos en paciente con tumores germinales no seminomatosos, que le principal impacto de la elevación de dichos marcadores, se presenta post orquiectomía. Así mismo demuestra que la elevación inicial, previa al tratamiento quirúrgico no se relaciona con mayor o menor riesgo de metástasis ocultas(13). En el estudio del doctor Klepp, que describe la relación en los valores de los marcadores pre y post orquiectomía, encontró una relación similar de marcadores post quirúrgicos con enfermedad oculta, que la descrita en el estudio previo, sin embargo señala, como punto a resaltar, que la elevación pre quirúrgica de AFP, podría actuar como factor de buen pronóstico, más por su efecto en la selección de la terapéutica, que por influencia directa en la biología del tumor. (14)

La doctora Yvonne Vergouwe realiza un meta-análisis que incluye 23 publicaciones del año 1979 a 2001 reuniendo 2587 paciente, sobre factores predictores de metástasis ocultas en tumor germinal no seminomatoso, , identificando como principal factor la presencia de invasión linfovascular, con riesgo intermedio la presencia de carcinoma embrionario y el grado histológico. No así la edad de paciente ni el tamaño del tumor (12). En el

consenso sobre manejo de cáncer testicular no seminoma en etapas clínicas tempranas se concluyó que para pacientes de bajo riesgo en etapa clínica I, cualquiera de las opciones terapéuticas, llámese, vigilancia, linfadenectomía retroperitoneal y quimioterapia adyuvante, son aceptables, sin embargo, dados los efectos colaterales y riesgos de las 2 últimas, la recomendación es vigilancia. En pacientes con alto riesgo de enfermedad oculta, aunque las 3 opciones son igualmente aceptadas, recomiendan la linfadenectomía retroperitoneal, reservado la quimioterapia para pacientes con elevación de marcadores post orquiectomía.(15). En un estudio publicado en 1995, dirigido a evaluar la evolución de pacientes con diagnóstico de tumor germinal no seminoma ECI a 10 años de seguimiento, publicado por el doctor Nicolai, recluto 85 pacientes. Los resultados reportados señalan recaída en 25 pacientes, lo que corresponde a 29.4%, posterior a una media de seguimiento de 7 meses, con un rango de 2 a 68 meses, 3 fallecieron por cáncer. El principal sitio de recaída fue retroperitoneo con 19%, en segundo lugar la recaída se presentó a nivel pulmonar. La presencia de carcinoma embrionario se relacionó con recaída con una p de 0.008, y la invasión vascular con un p de 0.063(17). Un estudio más realizado para evaluar los resultados de la vigilancia en pacientes con cáncer testicular germinal no seminomatoso EC I, incluyó a pacientes referidos, desde el año 1998 a 2007, al “BRITHIS COLUMBIA CANCER AGENCY” y “OREGON CANCER CENTER PROGRAM”, recluto 233 pacientes, de los cuales 223 fueron manejados exclusivamente con vigilancia. En dicho estudio se pudo observar que 27% de los casos presento invasión linfovascular, 49% de los casos presentaron como histopatología predominante carcinoma embrionario. Se observó recaída en 59 pacientes, siendo la invasión vascular hallada en 30 de los casos. 88% de las recaídas se presentaron antes de los 2 años de seguimiento. En todos los casos se realiza terapia de

rescate, ya sea con linfadenectomía retroperitoneal o quimioterapia. En seguimiento de 52 meses como media, 100% de los pacientes se sin evidencia de enfermedad. Concluyen que la vigilancia es una excelente opción de manejo para pacientes con cáncer germinal no seminoma, EC I (18).

La muestra evaluada en nuestro estudio presento, de los factores de riesgo mencionados previamente, en 7 casos invasión linfovascular, lo que lo ubica en etapa clínica T2. La presencia de carcinoma embrionario se identificó en 15 de los caso. La terapéutica principal establecida fue la linfadenectomía retroperitoneal laparoscópica (60.5%), en segundo lugar quimioterapia (26.3%) y solo 5 casos (1.3%) se mantuvieron en vigilancia. En un seguimiento promedio de 22.4 meses, se observó recaída en 4 casos, 1 de ellos a 8 meses de seguimiento, 2 casos a 7 meses, y un caso a 5 meses. Como factores de riesgo se encontró carcinoma embrionario en 2 de los casos. Todos fueron etapificados de forma inicial como T1. La terapéutica principal fue linfadenectomía retroperitoneal, 75% de los casos, siendo negativa en todos ellos. El cuarto caso se trata de paciente que se mantiene en vigilancia, por histopatología teratoma maduro 60% y teratoma inmaduro en 40%. Estos resultados sugieren como principal factor de riesgo para el estudio, la presencia de carcinoma embrionario encontrándose en 50% de los casos, lo que concuerda con los estudios descritos previamente. Sin embargo la relación entre la terapéutica establecida, señala 20% de riesgo de recaída en vigilancia, 13% en linfadenectomía y 0% en quimioterapia. Dichos datos concuerdan con lo reportado al colocar el mayor riesgo de recaída a la vigilancia con hasta 30% en grandes series. Sin embargo difiere en la comparación de quimioterapia y linfadenectomía retroperitoneal, ya que se reporta de forma global recaídas de hasta 6% para quimioterapia y 4% para linfadenectomía retroperitoneal, situación que se invierte en este estudio, sugiriendo

superioridad de quimioterapia. Esta situación probablemente se deba a un tamaño muestra pequeño y a un periodo corto de seguimiento. Del mismo modo se repite el patrón de recaída descrito, siendo el principal sitio el retroperitoneo (75%), y pulmón en 1 caso (25%). El promedio de tiempo a la recaída fue de 6.7 meses de seguimiento, situación que se reproduce en las series mencionadas previamente.

El periodo libre de enfermedad promedio, incluyendo los 4 casos mencionado previamente, es de 19.3 meses.

Al finalizar el estudio el 100% de los pacientes se encuentran vivos. De los pacientes que presentaron recaída, solo 1 se encuentra fuera de tratamiento oncológico, debido a bajo estado funcional. El resto de los pacientes se encuentran libres de enfermedad a la fecha de su última consulta. Se observa la sobrevida tan alta descrita para la patología a nivel mundial, señalándose solo 1 caso fuera de tratamiento oncológico, lo que refleja el excelente pronóstico de esta entidad en etapas tempranas.

CONCLUSIONES.

La población con diagnóstico de cáncer germinal testicular no seminoma, en estadios tempranos, del Hospital Juárez de México, reproduce el patrón de aparición, en cuanto a edad se refiere, descrito a nivel nacional y mundial.

EL nivel educativo identificado en este estudio, refleja la situación nacional, para el grupo de edad, al tratarse, en la mayoría de los casos de personas sin estudios superiores. No así las estadísticas mundiales principales, al tratarse de países desarrollados, muestran mayor nivel educativo.

El antecedente familiar de cáncer testicular se presentó como uno de los principales factores de riesgo para desarrollo de cáncer testicular. La criptorquidia fue el antecedente personal principal identificado, para el desarrollo de cáncer testicular germinal.

El signo pivote en el diagnóstico del cáncer testicular germinal es el tumor testicular, seguido por dolor.

No existe predilección de la patología por afección de uno u otro testículo, de forma general, únicamente en los casos relacionados con criptorquidia, el testículo afectado es principalmente el criptorquidico.

No se identificó influencia, en cuanto a pronóstico, de los marcadores prequirurgicos y/o tamaño tumoral.

La histopatología predominante fue la mixta, encontrándose como componente mayoritario Senos endodérmicos. En el caso de estirpes puras, la histopatología principal fue teratoma maduro.

Los factores de riesgo para enfermedad oculta identificados, fueron invasión linfovascular y componente de carcinoma embrionario.

La principal etapa de diagnóstico en cáncer testicular germinal no seminoma etapas clínicas tempranas, de pacientes del servicio de oncología del Hospital Juárez de México fue T1.

La mayor experiencia de manejo se tiene con linfadenectomía retroperitoneal, presentado índices de recaídas de 13%. En segundo lugar quimioterapia, observándose en el periodo del estudio recaídas del 0%, y finalmente vigilancia con recaída del 20%.

La población cautiva del servicio de oncología del Hospital Juárez de México, con diagnóstico de cáncer testicular germinal no seminoma en etapa clínica temprana presenta excelente sobrevida a 5 años.

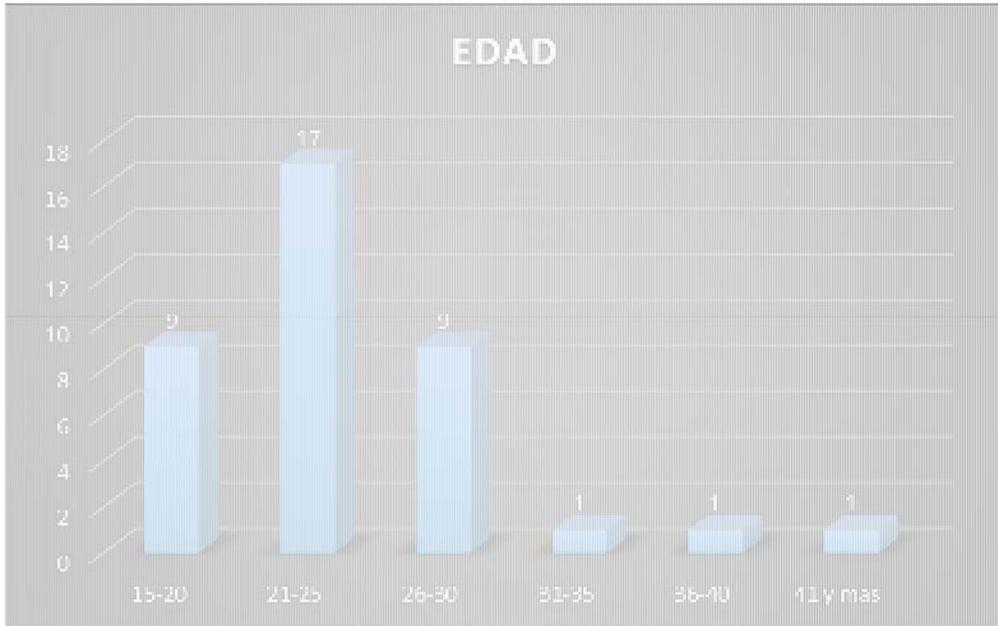
En cáncer germinal no seminoma, en etapas clínicas T1-2, N0,M0,S0 , es una patología con excelente pronóstico independientemente de la terapéutica establecida, presentado sobrevida mayor a 95% a 5 años.

La población con diagnóstico de cáncer testicular germinal no seminoma, etapas clínicas tempranas, del Hospital Juárez de México, representa de forma fidedigna las características clínicas, histopatológicas y epidemiológicas de la entidad, descritas a nivel mundial.

El presente estudio puede servir como base para futuras investigaciones.

Hacen falta más estudios y mayor seguimiento, con el fin de generar información cada vez más fidedigna, de la situación, tanto en nuestro centro, como a nivel nacional, sobre el cáncer testicular germinal no seminoma, en etapas clínicas tempranas.

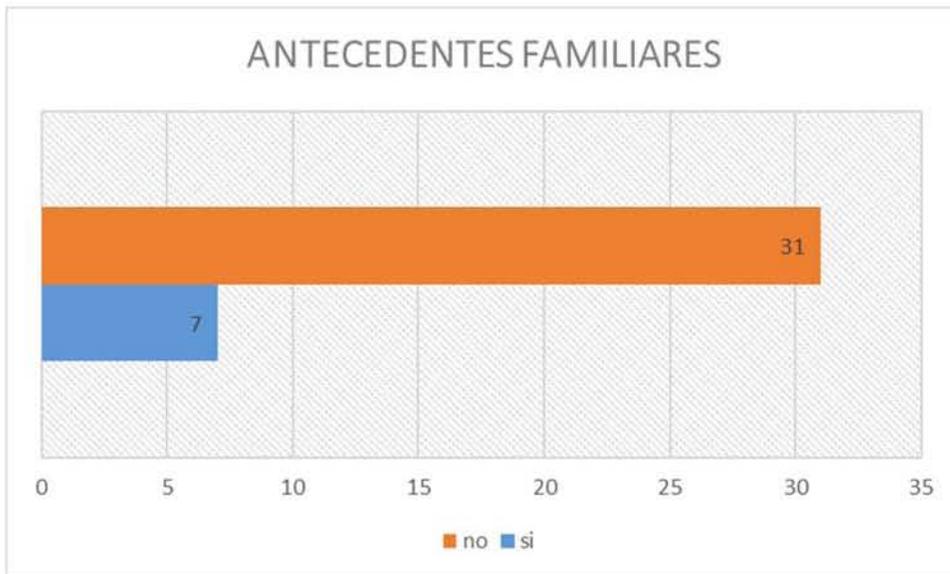
GRAFICOS



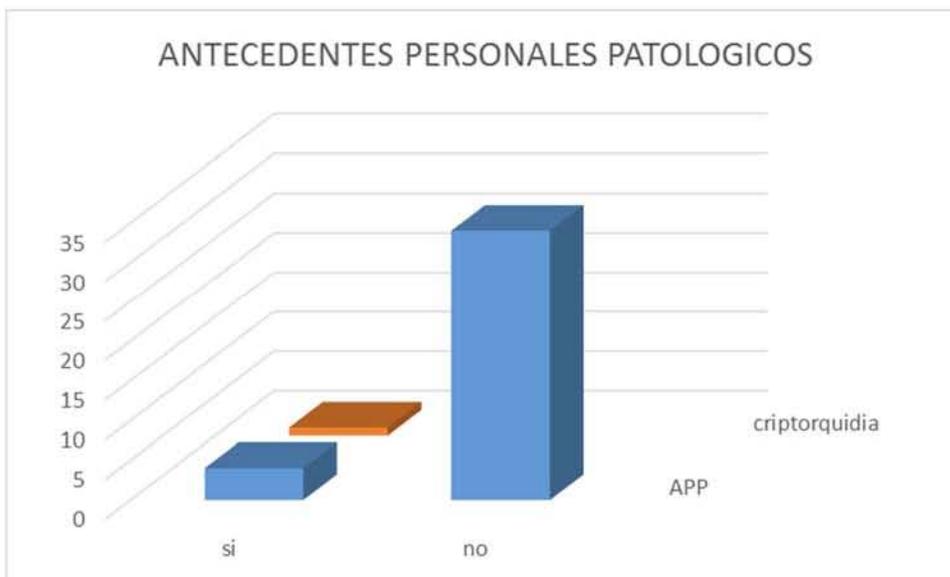
Grafica 1



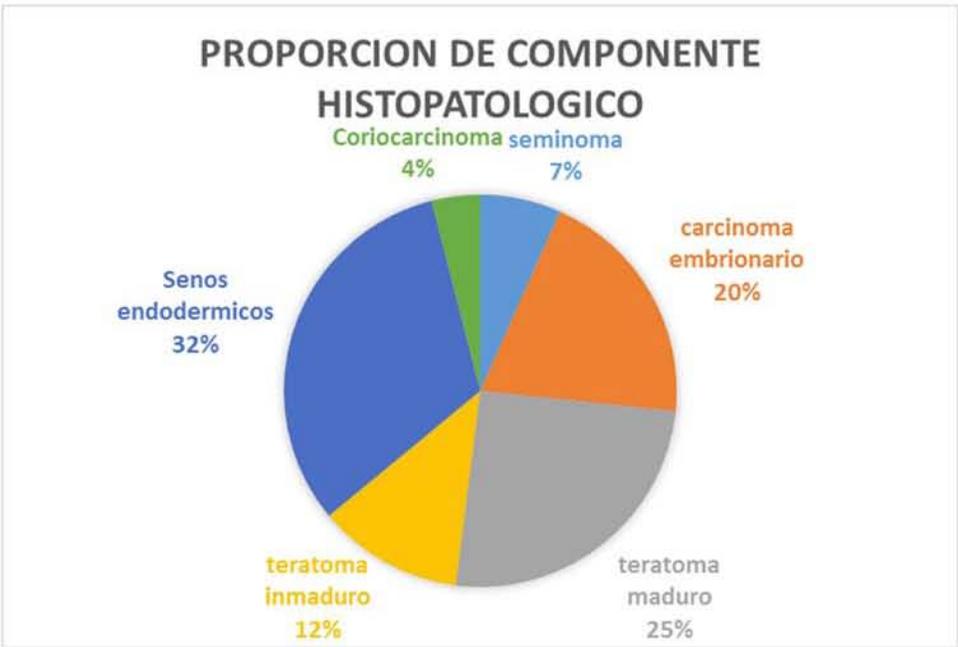
Grafica 2



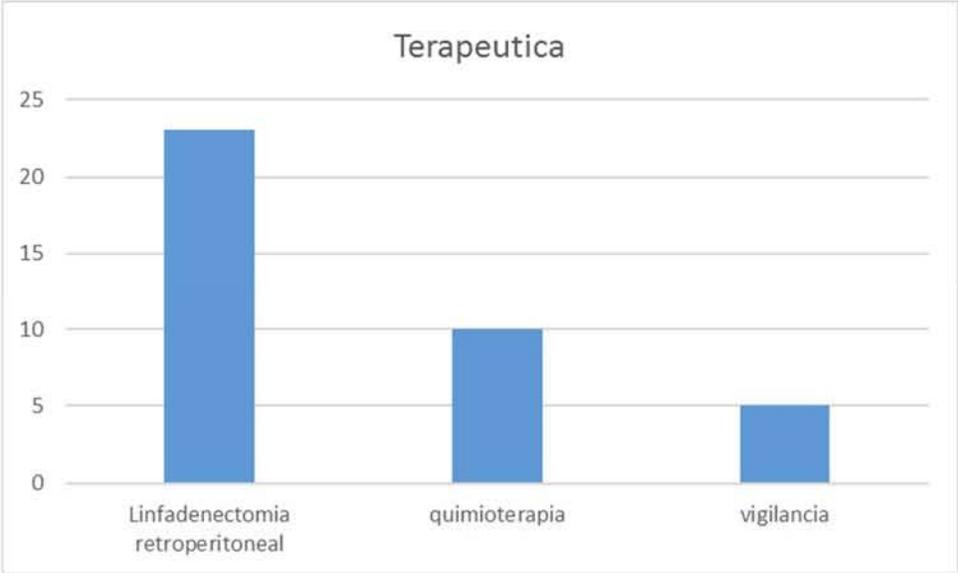
Grafica 3



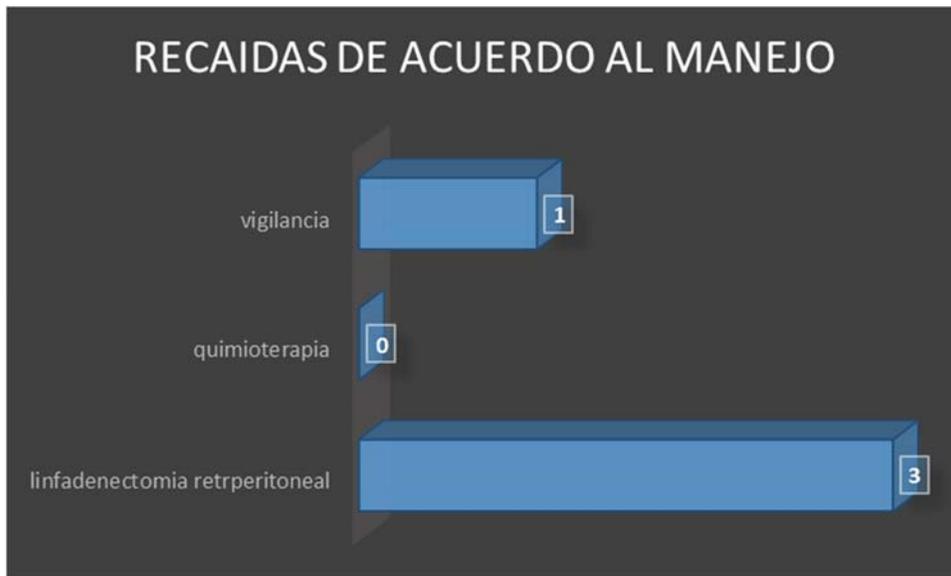
Grafica 4



Grafica 5



Grafica 6



Grafica 7

Bibliografía

- 1.- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66(1):7-30.
- 2.- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015 Mar 1;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9.
- 3.- Fernández CS, León AG, Herrera TM, Salazar SE, Sánchez DM, Alcalá OR, et al. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD; 2011

[consultado en julio 2016]. Disponible en:

http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/PDFS/PUBLICACIONES/MONOGRAFIAS/00_PID_TUMORES_MALIGNOS_MEX_2010_PORTADA.pdf

4.- Stevenson SM1, Lowrance WT Epidemiology and Diagnosis of Testis Cancer. Urol Clin North Am. 2015;42(3):269-75.

5.- U.S. Preventive Services Task Force. Available at:

<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspstest.htm>. Accessed June 20, 2016.

6.- Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. Eur Urol. 2015 Dec;68(6):1054-68.

7.- Rosai J, Male reproductive system; Testis in RSai and Ackerman's Surgical pathology Ninth Edition Mosby 2004 p. 1412-1456.

8.- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. The American Joint Committee on Cancer: The 7th ed. of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. New York, NY: Springer, 2010. p. 457-468.

9.- Sosa Duran EE; AboHarp Hassan Z, *et al.* "Experiencia inicial en linfadenectomia retroperitoneal laparoscópica para el manejo del cáncer de testículo no seminomatoso" Cir Cir 2012;80:442-447

10.- Saavedra Abril J, Ramírez Carmona C, Peña Mejía G. *et al.* "Cáncer de Testículo". Anales de Radiología. 2009.1:47-59.

- 11.-Costilla-Montero A, Guadarrama-Benitez B, Aragon-castro M. *et al.* "Cancer testicular. Experiencia en el Centro Medico del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios". *Rev Mex Urol.* 2011;71 (6):307-313.
- 12.-Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, *et al.* Predictors of occult metastasis in clinical stage I nonseminoma: a systematic review. *J Clin Oncol* 2003; 21:4092.
- 13.- Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, *et al.* American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28:3388.
- 14.- Klepp O, Flodgren P, Maartman-Moe H, *et al.* Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer. Value of pre- and post-orchietomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project (SWENOTECA). *Ann Oncol* 1990; 1:281.
- 15-Stephenson AJ, Aprikian AG, Gilligan TD, *et al.* Management of low-stage nonseminomatous germ cell tumors of testis: SIU/ICUD Consensus Meeting on Germ Cell Tumors (GCT), Shanghai 2009. *Urology* 2011; 78:S444.
- 16.-Nicolai N, Pizzocaro G. A surveillance study of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: 10-year followup. *J Urol* 1995; 154:1045.
- 17.- Kollmannsberger C, Moore C, Chi KN, *et al.* Non-risk-adapted surveillance for patients with stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy. *Ann Oncol* 2010; 21:1296.

18.- Vesprini D, Chung P, Tolan S, et al. Utility of serum tumor markers during surveillance for stage I seminoma. *Cancer* 2012; 118:5245.

19.-Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 2011; 29:957.