



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**FACTORES DE MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON  
CÁNCER TESTICULAR AVANZADO**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA:**

**DRA. MARIANA DE MONSERRAT LOPEZ LEMUS**

**DRA. SYLVIA VERÓNICA VILLAVICENCIO VALENCIA**

**DIRECTOR DE TESIS**



**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.

**AUTORIZACIÓN DE TESIS**

**FACTORES DE MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON CÁNCER  
TESTICULAR AVANZADO**

---

**Dr. Miguel Ángel Álvarez Avitia**

**Director de Tesis**

**Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia**

**Subdirectora de Educación Médica**

**Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dra. Nora Sobrevilla Moreno**

**Asesora Metodológica**

**Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dra. Mariana de Monserrat Lopez Lemus**

**Médico Residente de Tercer Grado Oncología Médica**

**Autor**

**Instituto Nacional de Cancerología**

## **AGRADECIMIENTOS**

Deseo agradecer principalmente a la Dra. Nora Sobrevilla Moreno y al Dr. Miguel Ángel Álvarez Avitia por sus enseñanzas a lo largo de estos tres años en el instituto, sin su impulso y apoyo esto no hubiera sido posible.

También quiero agradecer a los profesores del curso, con especial agradecimiento al Dr. Fernando Lara Medina y al Dr. Oscar Arrieta Rodríguez, por sus enseñanzas que diariamente dejan en cada uno de sus residentes las inquietudes necesarias para continuar con nuestra formación.

A mis compañeros residentes, estos tres años sin duda no habrían sido posibles sin su ayuda.

Al Instituto Nacional de Cancerología por brindarme la oportunidad de formarme como profesional.

A todos los pacientes que me permitieron formar parte de su proceso de tratamiento y que sin duda fueron la mejor fuente de enseñanza.

## **DEDICATORIAS**

A mi familia, mis padres y mis dos hermanas, gracias por estar siempre pendiente en este camino. Fueron, son y serán siempre mi mayor apoyo.

A la Dra. Zuratzi Deneken Hernández, que siempre va a ser mi mayor ejemplo en la oncología.

## ABREVIATURAS

AFP Alfafetoproteína

$\beta$ -HGCH Fracción beta de la hormona gonadotrofina coriónica humana

CDDP Cisplatino

DHL Deshidrogenasa láctica

IHQ Inmunohistoquímica

INCan Instituto Nacional de Cancerología

MVEP Metástasis viscerales extrapulmonares

QT Quimioterapia

QTAD Quimioterapia de altas dosis

S Seminoma

SG Supervivencia Global

SLP Supervivencia Libre de Progresión

TC Tomografía Computarizada

TGCT Tumores de Células Germinales Testiculares

TCGEG Tumores de Células Germinales Extragonadales

TGNS Tumor germinal no seminoma

TCGNSEG Tumores de Células Germinales No Seminomatosos Extragonadales

TCGPP Tumores de células germinales de pobre pronóstico

TVP Trombosis venosa profunda

VIH Virus de Inmunodeficiencia Humana

## RESUMEN

**Introducción:** Los tumores de células germinales testiculares (TCGT) son los tumores más frecuentes en hombres jóvenes. Hasta el 60% serán diagnosticados en etapas avanzadas. El IGCCCG ha clasificado a estos pacientes en buen, intermedio y pobre pronóstico de acuerdo a los niveles de marcadores tumorales, y la presencia o ausencia de metástasis viscerales no pulmonares (MVNP). Otros factores pronósticos identificados para los de pobre pronóstico son el tiempo a la normalización de los marcadores tumorales y la presencia de trombosis venosa profunda han sido descritos. El objetivo de este estudio fue analizar factores de mal pronóstico en una población de pacientes con TCGT tratados en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan). **Pacientes y métodos:** Se analizaron expedientes clínicos de pacientes con TCGT tratados en el INCan, del 2007 al 2012. Pacientes que recibieron la primera línea de tratamiento fuera de nuestro instituto o que perdieron seguimiento por más de 6 meses fueron excluidos. Se incluyeron datos como grupos de riesgo, marcadores tumorales séricos, presencia de MVNP, TVP, tiempo a la normalización de marcadores inadecuado, hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, plaquetas, esquemas de quimioterapia modificados, intensidad de dosis de cisplatino. Se compararon los factores de acuerdo a la recurrencia y de muerte, utilizado Chi cuadrada y el test de Kruskal-Wallis para el análisis exploratorio. Las variables con p menor igual a .01 fueron incluidas en un análisis multivariado con regresión de Cox para SLR y para SG. **Resultados:** Se incluyeron 222 pacientes, la mediana de edad fue de 27 años (15-52), 129 (76.1%) fueron NS, 126 (56.8%), 42 (18.9%) y 49 (22.1%) fueron de buen, intermedio y pobre pronóstico respectivamente de acuerdo al IGCCCG. La SLR a 5 años de los pacientes fue del 82% para los pacientes en el grupo de buen pronóstico, de 52% en el grupo de pronóstico intermedio y de 13% para pacientes con pobre pronóstico. La SG a 5 años fue de 94%, 91% y 66%, respectivamente. En el análisis bivariado, los factores que resultaron con p menor igual a 0.1 y que fueron incluidas en el análisis multivariado fueron: el grupo de riesgo, S, las presencia de MVNP, presencia de TVP, niveles de Hb 14.5, leucocitosis, neutrofilia, uso de esquemas de quimioterapia modificados y el tiempo a la disminución de los MT. Los factores que permanecieron estadísticamente significativos fueron grupo de riesgo, niveles de MT, TVP, neutrofilia y TTN para SLR y presencia de MVNP, TVP, TTN y neutrofilia para SG. **Conclusiones:** Los factores asociados a recurrencia y muerte son similares a los anteriormente reportados. Leucocitosis y neutrofilia parecen estar relacionados al pronóstico y pueden estar relacionados a respuesta inflamatoria sistémica o a los sitios de metástasis. Es necesaria la realización de más estudios.

## **INTRODUCCIÓN**

### **Epidemiología**

A pesar de que los tumores germinales de testículo representan solo en 1% de los tumores en el hombre, es el tipo de cáncer más frecuente en hombres jóvenes entre 15 y 35 años y la incidencia ha ido incrementando en el último siglo (1,2). Los tumores testiculares de células germinales constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias, comprenden el 95% de los tumores originados en los testículos. Se estimaron casi 8500 casos de cáncer de testículo en el 2015 en Estados Unidos, pero solo 400 de ellos morirán a consecuencia de este. En México en el 2007 el cáncer fue la cuarta causa de muerte en los hombres, lo que representa el 11.8% del total de defunciones en el sexo masculino. La prevalencia mundial del número de casos reportados de cáncer testicular ha tenido un incremento del 100% desde 1936.6 Cerca de 8,000 casos nuevos son diagnosticados en los Estados Unidos. En el Instituto Nacional de Cancerología de México se realizó un análisis descriptivo entre 1985-1994 en el cual se encontró que el cáncer testicular representa el 8.3% de todos los tumores en hombres. De los tumores de órganos genitales en este género representa el 50%, con presentación en dos grupos de edad; un pico inicial, en hombres jóvenes y el segundo pico, décadas más tarde (4). El cáncer de testículo es cuatro a cinco veces más frecuente en la raza blanca que en la negra, y tiene mayor incidencia en los países escandinavos y en Nueva Zelanda que en los Estados Unidos (1).

### **Factores de Riesgo**

Se han identificado varios factores de riesgo, entre ellos historia previa de cáncer testicular, historia familiar de cáncer testicular, criptorquidia, disgenesia testicular, síndrome de Klinefelter e infección por VIH.

Aproximadamente 1-3% de los pacientes tienen un familiar con antecedente de cáncer de testículo, lo que sugiere una predisposición genética (5). La contribución global de la historia familiar ha sido difícil de cuantificar, sin embargo, en el estudio más grande de casos y controles, el principal factor de riesgo para cáncer testicular fue la herencia. El riesgo relativo de cáncer de testículo se incrementó de 6 a 10 veces en los hermanos o hijos de los hombres con tumores testiculares. No se ha identificado un factor de riesgo genético, sin embargo, la presencia del isocromosoma 12 se ha identificado en la mayoría de los pacientes con cáncer de testículo. En una serie de 179 casos analizados, se encontraron cariotipos anormales en el 59% (101) y 79 de ellos tenían anomalías en el cromosoma 12 (8).

La criptorquidia es de particular interés ya que el incremento de riesgo está relacionado con la localización intra-abdominal del testículo, hasta el 10% de los tumores pueden ocurrir en este escenario clínico (9).



Los pacientes con estado intersexuales como el síndrome de insensibilidad a andrógenos o disgenesia gonadal mixta están en riesgo para neoplasias germinales in situ y para tumores germinales y no germinales en gónadas con criptorquidia. El síndrome de Klinefelter se encuentra asociado con tumores germinales extragonadales de mediastino, y el síndrome de Down ha sido asociado con cáncer de testículo (11, 12)

Hay un incremento modesto en la incidencia de TCG, particularmente seminomas, en los pacientes con infección por VIH comparados con controles sano. En un análisis combinado de 7 estudios con más de 44,000 pacientes con SIDA o VIH, hubo un incremento en la incidencia de cáncer de testículo, con una tasa estandarizada de 0.7 a 1.8 comparada con la población general. Este incremento aparentemente está limitado únicamente a los seminomas (9)

## **Diagnóstico y tratamiento**

### *Exploración física y estudios complementarios*

El cáncer de testículo a menudo se presenta como una masa indolora en un testículo. Más frecuentemente, los pacientes se presentan con aumento de volumen testicular o dolor sugerente de orquitis o epididimitis, hasta el 20% puede tener hidrocele asociado a un tumor testicular. La enfermedad metastásica puede mantenerse asintomática hasta etapas avanzadas de la enfermedad o puede ser una de las primeras manifestaciones que orienten al diagnóstico por ejemplo dolor abdominal, lumbalgia, tos, disnea, cefalea, alteraciones en los campos visuales, etc.

Los pacientes con enfermedad metastásica usualmente se presentan con síntomas asociados a la diseminación linfática o hematogena. Las adenopatías mediastinales pueden estar asociadas a dolor torácico o tos. También pueden encontrarse adenopatías supraclaviculares.

Si se identifica una masa testicular se deben de obtener laboratorios completos, citometría hemática, pruebas de función hepática, química sanguínea. Se realizará un ultrasonido testicular para confirmar la presencia de tumor intratesticular y para explorar el testículo contralateral.

### *Estudios de imagen*

Los estudios de imagen necesarios para su estadificación incluyen la radiografía de tórax simple, la tomografía axial por computadora (TC) de abdomen y pelvis, en casos seleccionados TC o IRM (Imagen por Resonancia magnética) de cerebro. La TC contrastada de abdomen y pelvis permite documentar o descartar afección macroscópica retroperitoneal o hepática. La TC de tórax permite documentar enfermedad parenquimatosa pulmonar, aunque suele ser suficiente la radiografía de tórax. La TC o IRM de cerebro se solicitan ante la sospecha de metástasis cerebrales.

## **Marcadores tumorales**

Un marcador tumoral es una sustancia encontrada en algún tejido, sangre u otro fluido corporal. Muchos de los marcadores tumorales son sintetizados por células normales y por células tumorales, pero son sintetizados en mayor cantidad por células neoplásicas. Los marcadores nunca deberán de ser solicitados en adultos asintomáticos, solo ante la sospecha de un TCGT estos serán de ayuda diagnóstica y se complementarán con los niveles post-orquiectomía (15,18).

### *Fracción beta de la hormona gonadotrofina coriónica humana*

Los TCGT producen hormona gonadotrofina corónica humana intacta. Sin embargo, los análisis séricos miden la subunidad beta, ya que la subunidad alfa es común a varias de las hormonas hipofisarias. La b-HCG es el marcador tumoral que se encuentra más comúnmente elevado en los TCGT. Los valores normales en hombres son de 5 hasta 10 UI/L. La vida media sérica de la de b-HCG es de 1.5 a 3 días, lo cual es una importante consideración en determinar la respuesta al tratamiento. La rápida normalización de sus niveles en etapas tempranas sugiere la eliminación del tumor, mientras que la persistencia de su elevación después del tratamiento puede ser la única evidencia de enfermedad oculta (18).

### *Alfafetoproteína*

La alfafetoproteína (AFP) es normalmente producida en el saco vitelino y en otros órganos, y es indetectable en el suero de hombres sanos. Los niveles normales superiores de AFP es de 10-15 microg/L. Muchos tejidos adquieren la habilidad de producir esta proteína oncofetal si tienen degeneración maligna; sin embargo, las concentraciones de AFP mayores a 10,000 micromol/L se han encontrado casi de manera exclusiva en pacientes con TCGT no seminomatosos o hepatocarcinoma (18).

En pacientes con TCGTNS, La AFP es producida por tumores de senos endodérmicos, menos frecuente por carcinomas embrionarios. Como en la b-HCG, la frecuencia de una elevación de AFP se incrementa con el estadio clínico, de 10 a 20% en hombres con EC I, hasta 40 a 60% en aquellos con enfermedad diseminada. La vida media de la AFP es de 5 a 7 días. Después del inicio del tratamiento, la normalización de las concentraciones de AFP sérica dentro de 25 a 30 días de haber iniciado e indicativa una disminución apropiada.

### *Deshidrogenasa láctica*

La deshidrogenasa láctica sérica (DHL) se encuentra elevada en un 40 a 60% de los hombres con TCGT. La DHL es el MT menos sensible y específico de los TCGT para los hombres con TCGTNS, pero puede ser el único MT elevado en algunos pacientes con seminomas (18).

Los marcadores tumorales son críticos para la asignación del grupo pronóstico y la decisión del tratamiento. Se debe solicitar la medición de la fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -HGCH), la alfafetoproteína (AFP) y la deshidrogenasa láctica (DHL) tanto en el pre-operatorio como en el post-quirúrgico,

estos últimos niveles establecerán el grupo de riesgo y conforme a este seleccionaremos el mejor tratamiento para cada grupo de pacientes (15) (Tabla 1.).

### **Subtipos histológicos**

Los TCGT se dividen en dos grandes grupos: seminomas (TGS) y no seminomas (TGNS). Los seminomas constituyen casi el 50% de los casos, retienen la totipotencialidad y son exquisitamente sensibles a radiación y quimioterapia. Los TGNS son un grupo de neoplasias compuestas por los siguientes tipos celulares: carcinoma embrionario, teratoma, coriocarcinomas y senos endodérmicos. El carcinoma embrionario es el subtipo más indiferenciado, capacidad de diferenciarse a tumores extraembrionarios malignos como senos endodérmicos y coriocarcinoma y tipos somáticos como el teratoma (13). El teratoma está compuesto por células somáticas de dos o más capas germinales (p. ej. Ectodermo, mesodermo o endodermo), y a pesar de esto, puede diferenciarse en tejidos como cartílago, músculo, epitelio de glándulas mucinosas, y otros. Además, niveles anormales de AFP no son vistos en el seminoma, lo cual indica la presencia de un TGNS.

Muchos de los TGNS muestran histologías mixtas, incluyendo carcinoma embrionario, senos endodérmicos, teratoma y coriocarcinoma. En el reporte histopatológico deben de ser incluidos todos los subtipos histológicos presentes en la pieza, empezado por el más prevalente y terminando con el de menor componente. En la inmunohistoquímica (IHQ), los seminomas son positivos para fosfatasa alcalina placentaria (PLAP), CD-117 (c-kit), OCT-4 y SALL-4. Estos son negativos para citoqueratinas y CD30. El carcinoma embrioario muestra casi siempre positividad para citoqueratorinas, antígeno epitelial de membrana (EMA), CD30, Oct-4 y SALL-4; aproximadamente 50% expresa PLAP. Los tumores de senos endodérmicos son positivos para citoqueratinas, AFP y SALL-4, pero negativos para c-kit y CD30. El análisis de IHQ y las pruebas para el i(12) pueden ser de utilidad para la evaluación de pacientes con tumores de la línea media y de histogénesis incierta.

*Tabla 1. Clasificación histológica de los tumores germinales (13)*

Seminoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clásico</li> <li>• Espermatocítico (presente en pacientes ancianos, curso indolente)</li> </ul>
No Seminoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teratoma               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Maduro</li> <li>○ Inmaduro</li> <li>○ Con transformación maligna</li> </ul> </li> <li>• Coriocarcinoma</li> <li>• Senos endodérmicos</li> <li>• Carcinoma embrionario</li> </ul>

Tabla 2. Grupos de riesgo, adaptado de IGCCCG (15).

<b>Pronóstico</b>	<b>No Seminoma</b>	<b>Seminoma</b>
Bueno	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor primario testicular o retroperitoneal y sin metástasis viscerales extrapulmonares</li> <li>• AFP &lt; 1000 µg/ml</li> <li>• GCH &lt; 5000 UI/L (1000 µg/ml)</li> <li>• DHL &lt; 1.5 veces encima de llímite normal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cualquier sitio primario y sin metástasis extrapulmonares</li> <li>• AFP &lt; 1000 µg/ml</li> <li>• Cualquier GCH</li> <li>• Cualquier DHL</li> </ul>
Intermedio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor primario testicular o retroperitoneal y sin metástasis viscerales extrapulmonares</li> <li>• AFP ≥ 1000 y &lt; 1000µg/ml o</li> <li>• GCH ≥ 5000 y &lt; 5000 UI/L o</li> <li>• DHL ≥ 1.5 y &lt; 10 veces encima del llímite normal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cualquier sitio primario y Metástasis viscerales Extrapulmonares</li> <li>• AFP ≥ 1000µg/ml</li> <li>• Cualquier GCH</li> <li>• Cualquier DHL</li> </ul>
Malo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor primario mediastinal o metástasis viscerales extrapulmonares</li> <li>• AFP ≥ 10,000µg/ml</li> <li>• GCH ≥ 50,000 UI/L o</li> <li>• LDH ≥ 10 veces encima del llímite normal</li> </ul>	Ningún paciente se clasifica como de mal pronóstico

Tabla 3. Marcadores tumorales.

	<b>DHL (UI)</b>	<b>b-HGCH (mUI/ml)</b>	<b>AFP (ng/ml)</b>
S1	<1.5UI LSN y	<5,000 y	<1,000
S2	1.5-10 ó	5,000-50,000 ó	1,000-10,000
S3	>10 ó	>50,000 ó	>10,000

## Tratamiento

El Cisplatino (CDDP) es un fármaco antineoplásico muy activo y ampliamente utilizado en el tratamiento de tumores sólidos, incluidos los tumores de cabeza y cuello, tumores germinales testiculares y de ovario. Excepto en el caso de los tumores de células germinales, la resistencia celular (intrínseca o adquirida) es

encontrada frecuentemente y limita severamente el potencial terapéutico del fármaco (4).

Desde hace casi tres décadas se han vuelto el modelo de neoplasias curables debido a que es un tumor extremadamente sensible a esquemas que contienen cisplatino, y solo el 10% de los pacientes muestran resistencia a cisplatino. A lo largo de los años se han ampliado las opciones de tratamiento para los pacientes con cáncer de testículo, contamos con una amplia variedad de esquemas de tratamiento.

El tratamiento de primera línea para los pacientes con TCGTPP es la quimioterapia basada en platino. El esquema aprobado es la combinación de Cisplatino-Etoposido-Bleomicina, de aplicación trisemanal con 4 ciclos, con tasas de respuesta completa de hasta del 80% sin embargo, hasta el 10% de los pacientes que reciben este tratamiento pueden ser resistentes al tratamiento con cisplatino, fenómeno relacionado con una disminución en la supervivencia global en este escenario clínico.

Tabla 4. Opciones de tratamiento para cáncer de testículo avanzado.

Tratamiento	Comentarios	Referencia
<b>EC III Bajo riesgo</b>		
3 ciclos de BEP o 4 ciclos de EP	>90% de curación	Bosl et al, Williams et al, Einhorn et al, Culine et al.
<b>EC III Riesgo intermedio</b>		
4 ciclos de BEP o 4 ciclos de TIP	70-80% de curación	De Wit et al, Nichols et al
4 ciclos de P-BEP	Mejora SLP, pero no mejora SG comparado con 4 ciclos de BEP.	De Wit et al, Nichols et al
<b>EC III Alto riesgo</b>		
4 ciclos de BEP o 4 ciclos de TIP	Tasa de curación de 50-60%	Nichols et al., Motzer et al., Droz et al., Daugaard et Al., Fizazi et al.
2 ciclos de BEP seguidos de QTAD	No es mejor que 4 ciclos de BEP y es más tóxico.	Nichols et al., Motzer et al., Droz et al., Daugaard et Al., Fizazi et al.
Un ciclo de BEP seguido de P-BEP, seguido de 2 ciclos de Bleomicina, Ifosfamida y Platino.	Mejora la SLP sobre 4 ciclos de BEP en pacientes con disminución inapropiada de marcadores tumorales.	Nichols et al., Motzer et al., Droz et al., Daugaard et Al., Fizazi et al.

Enfermedad recurrente		
Vinblastina, ifosfamida, y cisplatino; o etoposido, ifosfamida y cisplatino; o 4 ciclos de paclitaxel, ifosfamida y cisplatino, tratamiento determinado en el ensayo TIGER (cuando se encuentre disponible)	Para el tratamiento con dosis estándar, El cisplatino en frecuentemente combinado con dos fármacos que el paciente no recibió en la primera línea (p. e. paclitaxel, ifosfamida, cisplatino si el paciente recibió previamente Bleomicina, Etoposido y cisplatino)	Loehrer et al., Loehrer et al., Kondagunta et al., Einhorn et al., Feldman et al.

### Pronóstico

Se han propuesto varios modelos de clasificación pronóstica para estimar la supervivencia en los pacientes con enfermedad avanzada. Se estableció un grupo cooperativo internacional para realizar un consenso acerca de esta enfermedad y fue publicado en 1997. Actualmente, los TCGT son clasificados según el International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) en buen pronóstico, pronóstico intermedio y pobre pronóstico. Los tumores de buen pronóstico representan cerca del 60% de todos los casos avanzados, con una supervivencia libre de progresión a 5 años del 89% y una supervivencia global a 5 años, del 92%. TCGT de riesgo intermedio representan 26% de todos los casos con una SLP de 75% y una SG a 5 años del 80%. Los TCGT de pobre pronóstico representan el 14% de los pacientes, con una SLP a 5 años del 41% y una SG a 5 años del 48%. Estos datos fueron acumulados desde 1975 hasta 1990 y se incluyeron esquemas de tratamiento que sustituyeron carboplatino por cisplatino, así como esquemas sin etopósido como cisplatino, vinblastina y bleomicina. Hoy en día se conoce que estos esquemas son inferiores al estándar del tratamiento.

La mejoría en los resultados del tratamiento en los pacientes con TCGTPP están relacionados a un mejor manejo con los esquemas de salvamento, incluyendo el uso de la QT de altas dosis (QTAD) y el uso de nuevos fármacos antineoplásicos. En pacientes que han progresado o recurrido después de la primera línea de tratamiento, se ha validado una nueva escala. De acuerdo a esta escala, las metástasis sistémicas (hueso, cerebro o hígado) pueden influir negativamente en el pronóstico, incluso cuando el TGPM permanece como el peor factor pronóstico, a pesar del tratamiento con QTAD.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La existencia de más factores pronósticos en el grupo de pacientes con TCGTPP proveería a los oncólogos con información adicional a la posibilidad de cura del paciente con la terapia de primera línea. Adicionalmente, esta información ayudaría a identificar pacientes que son de alto riesgo para la falla de tratamiento o recurrencia.

### **HIPOTESIS**

Los pacientes con TCGT avanzado tratados en el Instituto Nacional de Cancerología tendrán factores pronósticos similares a los descritos previamente en la literatura.

### **OBJETIVOS**

El objetivo de este estudio retrospectivo fue analizar factores de mal pronóstico en una población de pacientes con TCGT tratados en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

#### **Objetivos específicos**

1. Identificar las características generales de los pacientes con TCGT tratados en nuestro instituto.
2. Identificar los patrones de tratamiento en esta población.
3. Describir las SLR y la SG de los pacientes tratados en nuestro centro.

### **JUSTIFICACION**

Este estudio se realizó con el fin de encontrar factores de riesgo, validados en una población de pacientes del Instituto Nacional de cancerología con el fin de compararlos con los ya reportados en la literatura, así como analizar las tasas de supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global. Los datos podrán ser compartidos con la comunidad médica para una estimación del pronóstico de los pacientes con TCGT.

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Realizamos un estudio retrospectivo transversal, en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Pacientes con diagnóstico de cáncer testicular corroborado histológicamente tratados en el Instituto Nacional de cancerología en el período entre enero del 2007 a diciembre del 2012.

2. Paciente con diagnóstico de enfermedad avanzada definida como etapa clínica IS, II, IIIA, IIIB y IIIC.
3. Haber recibido tratamiento de quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Tratamiento previo fuera del INCan
2. Pérdida de seguimiento (no haber asistido a consulta por oncología médica en un tiempo >6 meses).

## **VARIABLES DE ESTUDIO**

Variables dependientes: Supervivencia libre de recurrencia, Supervivencia global.

Variables independientes: Al realizar la recolección de datos y la concentración en la base de datos obtuvimos otras variables Edad, fecha de diagnóstico, subtipo histológico, niveles séricos de marcadores tumorales, esquema de quimioterapia recibido, dosis de fármacos, intensidad de dosis, ajuste de dosis, retraso en la aplicación, toxicidades, respuesta por marcadores tumorales, respuesta al tratamiento, recurrencias, muertes, entre otros.

## **DEFINICION DE VARIABLES**

- Supervivencia libre de recurrencia: Tipo de tasa de supervivencia que mide la cantidad de tiempo durante y después del tratamiento en el que la enfermedad está siendo tratada no empeora.
- Supervivencia global: Es el porcentaje de personas en un estudio o grupo de tratamiento están vivas a 5 años después del diagnóstico o comienzo del tratamiento.
- Marcador tumoral: una molécula, una sustancia o un proceso que se altera cualitativa o cuantitativamente como resultado de una condición precancerosa o un cáncer, detectable mediante una prueba de laboratorio en sangre, en líquidos orgánicos o en tejidos.
- Recurrencia: Reparación de los síntomas de una enfermedad poco después del periodo de convalecencia. En oncología, reaparición de un cáncer después de una aparente desaparición tras un tratamiento quirúrgico o médico.
- Intensidad de dosis: El incremento de dosis de quimioterapia de forma moderada con el soporte de factores de crecimiento hematopoyéticos.



- Toxicidad: En oncología, es el efecto adverso asociado a la aplicación de un fármaco antineoplásico.

## **RECOLECCION DE DATOS**

Se revisaron expedientes físicos y electrónicos de los pacientes con diagnóstico de TCGT corroborado histopatológicamente que fueron tratados en el área de oncología médica del Instituto Nacional de cancerología, del periodo de enero de 2007 a diciembre de 2012. Se concentraron los datos en una base de datos electrónica, realizada con el software estadístico de SPSS v. 22.0.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se analizaron medias, medianas, rangos y desviaciones estándar para las variables cuantitativas y frecuencias para las variables cualitativas. Se realizaron comparaciones con prueba de chi cuadrada para las variables nominales. Para variables cuantitativas se realizaron pruebas de normalidad. Al no encontrarse variables que cumplieran criterio de normalidad, se realizaron pruebas no paramétricas con prueba de Kruskal-Wallis. Para los niveles de Hb, leucocitos, neutrófilos y plaquetas se realizaron curvas ROC para identificar un punto de corte para dicotomizar las variables y se realizaron comparaciones con prueba de chi cuadrada. El análisis bivariado se realizó para recurrencia y supervivencia. Las variables que tuvieron diferencia con p menor igual a 0.1 fueron incluidas en el análisis multivariado. Se realizó un modelo pronóstico para SLR y para SG con el modelo de regresión de Cox.

## RESULTADOS

En total, Se analizaron expedientes clínicos de 222 pacientes con diagnóstico de TCGT avanzado, tratados en el INCan del año 2007 al 2012. De los pacientes analizados 23.9% (53) tenían diagnóstico de seminoma y 76.1% tenían diagnóstico de TGNS. De estos, el 56.8% (126) eran del grupo de buen pronóstico, 18,9% (42) de pronóstico intermedio y 22.1% (49) eran de pobre pronóstico. La mediana de edad fue de 27 años (rango 17-52 años). De acuerdo a los marcadores post-quirúrgicos, 14% (31) de los pacientes eran S0, 40.5% (90) eran S1, 25.2% (56) eran S2 y 17.1% (38) eran S3, en el 3.2% (7) se desconocen los niveles post-quirúrgicos. Los niveles de los marcadores tumorales antes del inicio del tratamiento en promedio para AFP 2638.7 (rango 0.52-97,239),  $\beta$ -HGCH 19074 (rango 1-725,239) y DHL 627.8 (rango 114-5882UI)

El 43.7% (97) tenía metástasis pulmonares al momento del diagnóstico. En el 14.1% (31) de los pacientes se documentó la presencia de MVNP en hígado, en el 1.4% (3) a SNC, 0.9% (2) metástasis óseas.

Todos los pacientes recibieron quimioterapia. El 97.3% (216) recibieron algún esquema basado en cisplatino, los 6 pacientes restantes recibieron un esquema modificado con carboplatino. 157 pacientes recibieron BEP en primera línea (70%), 29 pacientes (13.1%) recibieron EP y 17 pacientes (7.7%) recibieron alguna variante del esquema BEP (EPx1 + BEP x3 o BECx1 + BEP x3). El 18.5% de los paicentes tuvo modificaciones de esquema o de la dosis administrada, y de ellos, el 7,7% recibió un esquema alterno a BEP. La principal causa de modificación a los esquemas fue falla renal en el 26,8% (11 pacientes), carga tumoral pulmonar que comprometía la función respiratoria en el 24.4% (10 pacientes), Hipoalbuminemia 17% (7 pacientes), Hiperbilirrubinemia 12.2% (5 pacientes, pobre estado funcional (1). En el 2.7% no está aclarado el ajuste del tratamiento. La intensidad de dosis de CDDP tuvo una mediana de 27.7mg (11.99mg-57.97mg).

El 88.7% de los pacientes tuvo algún retraso en la aplicación del tratamiento, pero solamente al 19.8% se le realizó algún ajuste en la dosis de tratamiento recibido. Las principales causas de retraso para la aplicación del tratamiento toxicidad, neutropenia como la más frecuente, e infección.

### Respuestas al tratamiento

Ciento setenta y siete pacientes (79.7%) presentó respuesta completa por marcador tumoral. Al finalizar tratamiento con quimioterapia se solicitaron estudios de extensión para evaluar respuesta por imagen, en donde se observó que el 28.4% (63) presentó respuesta completa, el 68% (151) presentó respuesta parcial, el 0.5% (1) presentó enfermedad estable y el 3.2% (7) presentó progresión de la enfermedad. De los pacientes con respuesta parcial, 85 de ellos fueron llevados a resección del tumor residual. Al analizar la pieza quirúrgica El 49.4% (42) no tenían enfermedad, el 48.2% (41) tenían algún tipo de enfermedad residual y 2 pacientes no fueron evaluables. De los 41 pacientes que tuvieron tumor residual, el 36.5% (31) se trató de teratoma maduro, el 11.8% (10) tuvieron algún tipo de enfermedad

viable, 3 pacientes tuvieron >10% de enfermedad viable y en 5 pacientes la enfermedad no fue evaluable. 8 pacientes recibieron QT de consolidación (esquema TIP) y 18 pacientes recibieron radioterapia de consolidación.

### *Desenlaces*

De los 222 pacientes analizados, el 36.9% (82) recibió una segunda línea de tratamiento, y 12.2% perdieron seguimiento. De los pacientes que recibieron una segunda línea de tratamiento, el 9.9% se debió a recurrencia, 16.2% por persistencia de la enfermedad y 11.7% por progresión de la enfermedad.

### Progresiones y recurrencias

Después del tratamiento primario un total de 112 pacientes permanecieron en vigilancia. Durante las visitas médicas de seguimiento se documentaron 37.4% de recurrencias y 12.2% (27) perdieron seguimiento.

La supervivencia libre de recurrencia a 2 años fue del 72%, y a 5 años del 29%. Estratificando a los pacientes por grupo de riesgo tenemos que el grupo de buen pronóstico una SLR a dos años del 85%, de pronóstico intermedio 60%, de pobre pronóstico del 24% y en el grupo de pronóstico desconocido fue del 72%. La SLR a 5 años fue del 82%, 52% 72% y 29% respectivamente.

La mediana de supervivencia fue de 72 meses para la población general; para el grupo de buen pronóstico fue de 90.9m, de pronóstico intermedio de 64.11m, pobre pronóstico 20.76 meses y de pronóstico desconocido de 61.2 meses, todos con una diferencia estadísticamente significativa.

### Tratamiento subsecuente

Un total de 83 pacientes recibieron una segunda línea de tratamiento con quimioterapia. Del grupo S0 3.6% (3), de S1 21.7% (18), S2 30.1% (25), S3 38.6% (32) y del grupo de pronóstico desconocido 6% (5). Para el inicio de la segunda línea se tenía una pérdida de seguimiento en 27 pacientes.

### Mortalidad

De los pacientes del grupo de buen pronóstico, 97% se encontraban vivos a 2 años y el 94% a 5 años. En nuestro análisis solo contamos con registro de mortalidad cáncer específica, se desconocen las causas de muerte en estos pacientes. En el grupo de pronóstico intermedio el 94% se encontraban vivos a 2 años y el 91% a 5 años; en el grupo de pobre pronóstico el 69% se encontraba vivo a 2 años y el 66% a 5 años. En el grupo de pronóstico desconocido el 91% se encontraba vivo a 2 y a 5 años.

### Supervivencia global

La media de supervivencia global fue de 8.6 años (IC 95% 8.02-8.71). Para el grupo de buen pronóstico fue de 8.5 años (IC 95% 8.25-8.82), de pronóstico intermedio de 8.6 años (IC 95% 7.89-9.34), de pobre pronóstico 6.5 años (IC 95% 5.35-7.56), y de

pronóstico desconocido de 7.8 años (IC 0.47-9.11), todos con significancia estadística. Tuvimos una pérdida del seguimiento del 23.4%, principalmente en el grupo de buen pronóstico

Factores pronósticos.

Al realizar el análisis de regresión y pruebas paramétricas, se encontró que los factores pronósticos asociados a la SLR fueron el grupo de riesgo ( $p= 0.022$ ), la presencia de trombosis venosa profunda ( $p= 0.015$ ), el tiempo a la normalización de marcadores ( $p= <0.0001$ ), la neutrofilia solo tuvo una tendencia ( $p= 0.053$ ). Para la SG se encontró que la presencia de metástasis viscerales no pulmonares ( $p= 0.033$ ), trombosis venosa profunda ( $p= 0.031$ ), el tiempo a la normalización de marcadores ( $p= 0.006$ ), nuevamente, la neutrofilia solo tuvo una tendencia ser significativa ( $p= 0.052$ ).

## Discusión

Como ya se mencionó anteriormente, la estratificación del riesgo de los pacientes con TCGPP más utilizada en la práctica clínica es la del IGCCCG. Sin embargo, en el estudio donde se validó esta escala pronóstica, los pacientes evaluados recibieron diversos esquemas de tratamiento que hoy en día son inferiores al estándar. Además, la quimioterapia de rescate no se encontraba disponible al momento de la realización de este estudio, así que la SLP y la SG fueron muy similares.

En este análisis retrospectivo, se encontró que factores de riesgo significativos para pacientes con TCGPP como leucocitosis, neutrofilia, la presencia de trombosis venosa profunda y metástasis extra-pulmonares, en donde se muestra la correlación con la supervivencia libre recurrencia y supervivencia global.

En el 2000, Kollmansberger et al. reportaron un análisis explorativo de los pacientes con TCGPP. En este estudio multicéntrico, los pacientes con TCGNSEG con metástasis pulmonares tienen la peor SLP y los pacientes con TCGNSEG con metástasis no viscerales no pulmonares tuvieron una SG menor comparada con los otros subgrupos. Este estudio fue basado en un seguimiento de 23 meses y no evaluó muchos otros factores de riesgo como predictores de resultados (16).

Otro de los resultados que debe de ser destacado es la cinética de los marcadores tumorales y el tiempo a la normalización con el tratamiento. Recientemente Fizazi Et al. reportaron la importancia del descenso de los marcadores tumorales durante el tratamiento con quimioterapia de primera línea en los pacientes con TCGPP. Se encontró que con una mediana de seguimiento de 4.3 años, que el valor pronóstico del descenso de los marcadores tumorales fue confirmado prospectivamente para la SLP y la SG. Antes de la realización de este estudio esta solo era una observación, pero los resultados del mismo apoyan su uso rutinario (17)

La trombosis venosa profunda (TVP) es un fenómeno ampliamente relacionado con los procesos neoplásicos. El riesgo de desarrollo de TVP en pacientes diagnosticados con cáncer es de hasta 7 veces mayor que en controles sanos, la incidencia aproximada es de hasta el 20%, y esto tiene una mayor influencia en el pronóstico y aumento de morbilidades, especialmente en pacientes con tromboembolismo pulmonar e infarto al miocardio (19). La quimioterapia basada en platino aumenta el riesgo de TVP, la fisiopatología es poco comprendida, sin embargo, se han reportado series de casos y estudios retrospectivos en cuanto a la relación de la QT basada en platino y los fenómenos tromboembólicos. En el 2014 Mellema Et al. realizaron un estudio retrospectivo de pacientes con adenocarcinoma de pulmón de células no pequeñas que recibieron QT basada en platino como primer tratamiento. Encontraron que la presencia de tromboembolismo, tanto arterial como venoso fue un hallazgo común en pacientes con CPCP, el antecedente de TE fue asociado a mayor riesgo de TE durante la QT. Los pacientes que recibieron esquemas con Carboplatino tuvieron una tasa similar de TE que los que recibieron esquemas con cisplatino. La SLP fue similar en los pacientes con o sin TE durante el tratamiento, sin embargo, la SG fue significativamente menor en

pacientes con TE (9.5 vs 12.9 meses, HT 1.35,  $p= 0.03$ ) (20). Los tumores germinales han tenido una asociación con el alto riesgo de tromboembolismo, sin embargo, esto no ha sido estudiado a fondo. El Grupo Español de Tumores de células germinales y el Grupo Español de Oncología Genitourinaria, realizó un estudio retrospectivo en donde la presencia de trombosis venosa profunda, arterial y venosa, se correlacionó negativamente con la SLR y la SG, todo siendo estadísticamente significativo y particularmente si el evento se presentó antes del tratamiento con quimioterapia (22).

Hasta la fecha, el impacto pronóstico de la enfermedad visceral no está bien conocido, pero en los estudios se ha incluido solamente metástasis a cerebro, hueso o hígado, mientras que la localización pulmonar en los pacientes con TCGT no pertenece a la definición propiamente de metástasis viscerales. Está bien establecido que los pacientes con actividad visceral no pulmonar tienen peor pronóstico; incluso recientemente estudios retrospectivos grandes que evaluaron el impacto de los diferentes sitios de metástasis en el pronóstico y tratamiento, mostrando diferencias dentro de los diferentes grupos de metástasis viscerales (21).

Un hallazgo interesante de nuestro estudio fue el hallazgo de la neutrofilia como un factor pronóstico para estos pacientes. En otros tumores sólidos, la presencia de este factor se asocia a mal pronóstico. Hasta donde sabemos, no existen estudios que confirmen esta relación en TCGT, por lo que es de importancia estudiar este factor a mayor profundidad.

Una de las debilidades de este análisis es el periodo de seguimiento de los pacientes, aunque se tiene la posibilidad de actualizar datos en los próximos años debido a un mejor control de los pacientes, la insistencia para el seguimiento médico y el programa de apoyo de gastos catastróficos para pacientes con cáncer testicular. El porcentaje de pérdida de seguimiento de los pacientes es alto, sin embargo, es importante considerar el tipo de población que tratamos en este hospital, en donde acuden pacientes de todos los estados del país y de todos los estratos socioeconómicos y en ocasiones es imposible continuar con las consultas médicas. No podemos desestimar la falta de apego a seguimiento, tratamiento o muertes por otras causas, lo que da lugar a más estudios.

## **Conclusiones**

Los resultados encontrados en la realización de este análisis son muy similares a los encontrados en estudios multicéntricos realizados con mayor número de pacientes. Aunque existe una clasificación pronóstica para estos pacientes, otros factores no incluidos en este modelo son de valor pronóstico en estos pacientes.

A pesar de que los pacientes con TCGPP han tenido una mejoría en los resultados en la era moderna, estos continúan siendo un reto terapéutico, y hay varios ensayos clínicos que sugieren que se ha alcanzado una meseta en la investigación y el tratamiento. Se requiere de más estudios, que sobre todo deben ahondar en la biología tumoral de estos tumores, el desarrollo de nuevos fármacos para blancos terapéuticos específicos con los que se puedan vencer los mecanismos de

resistencia y la búsqueda de biomarcadores que sean útiles para el monitoreo y pronóstico de nuestros pacientes.

---

## TABLAS

### 1. Descripción de la población

	N	Porcentaje (%)
Pacientes	222	
Edad (rango)	27 (17-52)	
Histología		
Seminoma	53	23.9
No seminoma	169	76.9
Etapa clínica		
IS	5	2.3
II	88	39.6
IIIA	39	17.6
IIIB	34	15.3
IIIC	47	21.2
No etapificables	9	4.1
Riesgo		
Buen pronóstico	126	56.8
Pronóstico intermedio	42	18.9
Pobre pronóstico	49	22.1
S		
S0	31	14
S1	90	40.5
S2	56	25.2
S3	38	17.1
Desconocido	7	3.2
Metástasis pulmonares	97	43.7
Metástasis viscerales no pulmonares		
Hígado	31	14.1



SNC	3	1.4
Hueso	2	0.9
Marcadores tumorales (rango)		
b-HGCH mUI/ml	19,074 (1-725,239)	
AFP mg/dl	2638.7 (0.52-97239)	
DHL UI/ml	627.8 (114-5882)	
Laboratorios		
Hemoglobina (g/dl)	14.65 (5.2-18.7)	
Leucocitosis (miles/ $\mu$ L)	8,052 (4.6-24000)	
Neutrofilia (miles/ $\mu$ L)	5,611.9 (3-22900)	
Plaquetas (miles/ $\mu$ L)	321,942 (536,000-688,000)	

## 2. Respuestas al tratamiento por MT

	No	Sí	Desconocido	Total
Completa	0	63	0	63
Parcial	36	112	3	151
Enfermedad Estable	0	1	0	1
Progresión	6	1	0	7
Totales	42	177	3	222

### 3. Cirugía de rescate

Respuesta a QT	No	Sí	Total
Completa	63	0	63
Parcial	66	85	151
Enfermedad Estable	1	0	1
Progresión	7	0	7
Totales	137	85	222

### Esquemas de Quimioterapia

			Riesgo				Total
			No clas	Buen	Intermedio	Pobre	
Esquema	BEPx3	Recuento	0 <sub>a</sub>	69 <sub>b</sub>	6 <sub>a</sub>	4 <sub>a</sub>	79
		%	0,0%	54,8%	14,3%	8,2%	35,6%
	BEPx4	Recuento	2 <sub>a, b</sub>	17 <sub>b</sub>	31 <sub>a</sub>	28 <sub>a</sub>	78
		%	40,0%	13,5%	73,8%	57,1%	35,1%
	EPx4	Recuento	0 <sub>a, b</sub>	28 <sub>b</sub>	0 <sub>a</sub>	1 <sub>a</sub>	29
		%	0,0%	22,2%	0,0%	2,0%	13,1%
	Logotetis	Recuento	1 <sub>a</sub>	8 <sub>a, b</sub>	0 <sub>b</sub>	0 <sub>b</sub>	9
		%	20,0%	6,3%	0,0%	0,0%	4,1%
	Otros	Recuento	0 <sub>a, b</sub>	1 <sub>b</sub>	0 <sub>a, b</sub>	3 <sub>a</sub>	4
		%	0,0%	0,8%	0,0%	6,1%	1,8%
	EPx1+BEPx3	Recuento	1 <sub>a, b</sub>	0 <sub>c</sub>	2 <sub>b</sub>	11 <sub>a</sub>	14

	%	20,0%	0,0%	4,8%	22,4%	6,3%
	Recuento	0 <sub>a, b</sub>	0 <sub>b</sub>	1 <sub>a, b</sub>	2 <sub>a</sub>	3
BECx1+BEPx3	%	0,0%	0,0%	2,4%	4,1%	1,4%
	Recuento	1 <sub>a</sub>	3 <sub>b</sub>	2 <sub>a, b</sub>	0 <sub>b</sub>	6
Esq. mod con CBP	%	20,0%	2,4%	4,8%	0,0%	2,7%
	Recuento	5	126	42	49	222
Total	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Supervivencia libre de recurrencia

(I) Riesgo1	(J) Riesgo1	Estadístico de Wilcoxon (Gehan)	gl	Sig.
0	1	2,057	1	,152
	2	,518	1	,472
	3	8,699	1	<b>,003</b>
1	0	2,057	1	,152
	2	15,007	1	<b>,000</b>
	3	69,714	1	<b>,000</b>
2	0	,518	1	,472
	1	15,007	1	<b>,000</b>
	3	14,184	1	<b>,000</b>
3	0	8,699	1	<b>,003</b>
	1	69,714	1	<b>,000</b>
	2	14,184	1	<b>,000</b>

### Supervivencia Global

Riesgo	Riesgo	Estadístico de Wilcoxon (Gehan)	gl	Sig.
	1	,819	1	,366
0	2	,139	1	,710
	3	1,382	1	,240
	0	,819	1	,366
1	2	,941	1	,332
	3	24,911	1	<b>,000</b>
	0	,139	1	,710
2	1	,941	1	,332
	3	6,884	1	<b>,009</b>
	0	1,382	1	,240
3	1	24,911	1	<b>,000</b>
	2	6,884	1	<b>,009</b>

**Metástasis viscerales**

		Seglinea			Total	
		NO	SI	Perdido		
Mets viscerales	No	Recuento	107 <sub>a</sub>	57 <sub>b</sub>	26 <sub>a</sub>	190
		Frecuencia esperada	95,9	71,0	23,1	190,0
		% dentro de Seglinea	95,5%	68,7%	96,3%	85,6%
	Si	Recuento	5 <sub>a</sub>	26 <sub>b</sub>	1 <sub>a</sub>	32
		Frecuencia esperada	16,1	12,0	3,9	32,0
		% dentro de Seglinea	4,5%	31,3%	3,7%	14,4%
Total	Recuento	112	83	27	222	
	Frecuencia esperada	112,0	83,0	27,0	222,0	
	% dentro de Seglinea	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

### Trombosis Venosa Profunda

			VivoMuertoPerdido			Total
			Perdido	Muerto	Vivo	
TVP	No	Recuento	41 <sub>a, b</sub>	16 <sub>b</sub>	126 <sub>a</sub>	183
		%	77,4%	66,7%	86,9%	82,4%
	si	Recuento	12 <sub>a, b</sub>	8 <sub>b</sub>	19 <sub>a</sub>	39
		%	22,6%	33,3%	13,1%	17,6%
Total		Recuento	53	24	145	222
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

### Neutrofilia

			VivoMuertoPerdido			Total
			Perdido	Muerto	Vivo	
	No	Recuento	19 <sub>a</sub>	8 <sub>a</sub>	67 <sub>a</sub>	94
		%	35,8%	33,3%	46,2%	42,3%
Neutrofilia	si	Recuento	33 <sub>a</sub>	13 <sub>a</sub>	75 <sub>a</sub>	121
		%	62,3%	54,2%	51,7%	54,5%
	Desconocido	Recuento	1 <sub>a, b</sub>	3 <sub>b</sub>	3 <sub>a</sub>	7
		%	1,9%	12,5%	2,1%	3,2%
Total		Recuento	53	24	145	222
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%



MODELO DE REGRESION DE COX PARA SLR

**Supervivencia libre de recurrencia**

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95.0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo			9,670	3	<b>,022</b>			
S1	-2,625	1,076	5,956	1	<b>,015</b>	,072	,009	,596
S2	-,889	,431	4,255	1	,039	,411	,177	,957
S3	-,632	,365	3,000	1	,083	,532	,260	1,087
S	,412	,087	22,309	1	<b>,000</b>	1,509	1,272	1,791
Mets viscerales	,239	,345	,479	1	,489	1,270	,645	2,499
TVP	,667	,273	5,966	1	<b>,015</b>	1,949	1,141	3,328
Hemoglobina	,012	,198	,004	1	,952	1,012	,687	1,491
Leucocitosis	-,081	,214	,141	1	,707	,923	,606	1,404
Neutrofilia	,199	,103	3,728	1	,053	1,221	,997	1,495
Esquema Modificado	,172	,296	,338	1	,561	1,188	,665	2,120
TTN	-,741	,208	12,745	1	<b>,000</b>	,477	,317	,716

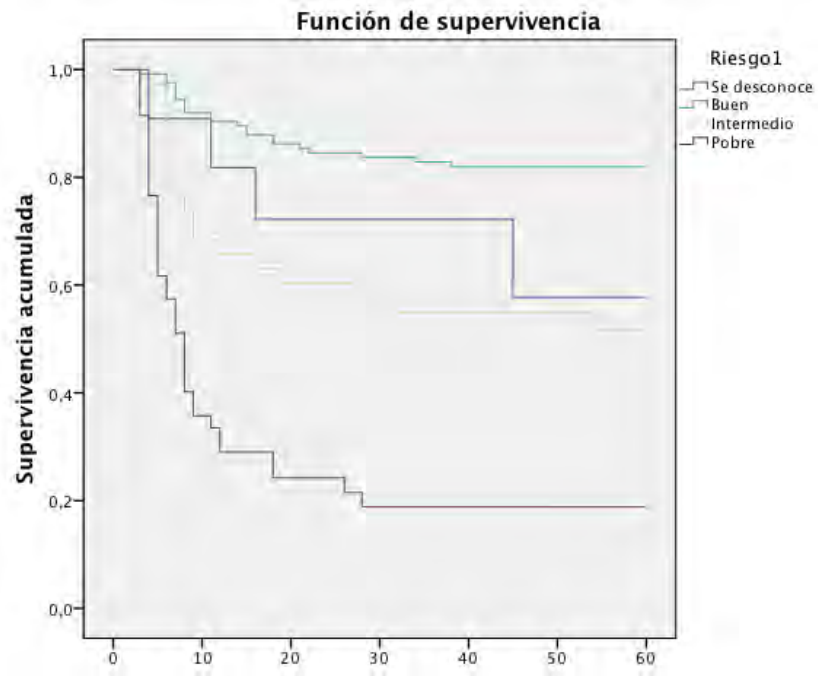
MODELO DE REGRESION DE COX PARA SG

Supervivencia Global

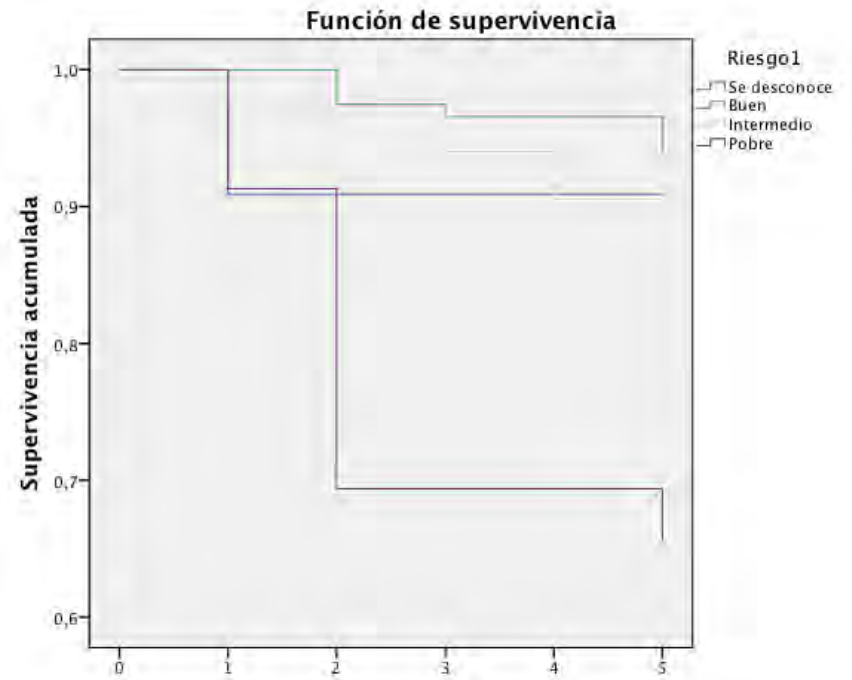
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Grupos de riesgo			,559	3	,906			
Buen pronóstico	,197	1,165	,029	1	,866	1,218	,124	11,933
Pronóstico intermedio	,333	,881	,143	1	,705	1,395	,248	7,842
Pobre pronóstico	-,250	,834	,090	1	,764	,779	,152	3,993
S	,297	,162	3,375	1	,066	1,346	,980	1,849
Metástasis viscerales NP	1,340	,630	4,525	1	<b>,033</b>	3,820	1,111	13,131
Trombosis venosa profunda	1,009	,469	4,627	1	<b>,031</b>	2,742	1,094	6,875
Hemoglobina	-,365	,389	,879	1	,348	,694	,324	1,488
Leucocitosis	,311	,421	,546	1	,460	1,365	,598	3,118
Neutrofilia	,280	,144	3,770	1	<b>,052</b>	1,323	,997	1,756
Esquemas modificados	,003	,504	,000	1	,995	1,003	,373	2,695
TTN	-1,113	,401	7,683	1	<b>,006</b>	,329	,150	,722

## GRÁFICOS

### 1. Supervivencia libre de recurrencia



### 2. Supervivencia global



## REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A, CA. Cancer Cancer statistics 2015 J Clin 2015 Jan-Feb;65(1):5-29.
2. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing Incidence of testicular cancer worldwide: a review; J Urol 2003; 170(1): 5-11.
3. Resistance to platinum containing chemotherapy in testicular germ cell tumors is associated with Downregulation of the Protein Kinase SRPK1; Schenk P, Stoop H, Bokemeyer C, et al; Neoplasia, Vol. 6, No. 4, July/August 2004, pp. 297 – 301.
4. Oncogúías: tumores germinales de testículo\*
5. Genetic predisposition to testicular germ-cell tumours. Lancet Oncol. 2004;5(6):363.
6. Familial testicular cancer: a report of the UK family register, estimation of risk and an HLA class 1 sib-pair analysis. Br J Cancer. 1992;65(2):255.
7. Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. Int J Androl. 2006;29(1):205.
8. Clinical relevance of the i(12p) marker chromosome in germ cell tumors. J Natl Cancer Inst 1994 Mar 2;86(5):349-55
9. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. Lancet. 2007;370(9581):59.
10. Management of the postpubertal patient with cryptorchidism: an updated analysis; J Urol. 2002;167(3):1329.
11. Pathogenesis of germ cell neoplasia in testicular dysgenesis and disorders of sex development; Semin Cell Dev Biol 2015; 45: 124-137
12. Association of Down's syndrome and testicular cancer. J Urol. 1997;157(5):1701.
13. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. N Eng J Med. 1997; 337: 242-253.
14. Albers P, Albrecht W, Bokemeyer C, Cohn-Cedemark G. Testicular Cancer Guidelines. European Urology Association 2016
15. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG); Schmoll H.J. et al. Ann Oncol 2004; 15: 1377-1399.
16. Kollmansberger C, Nichols C, Meisner C Et al. Identification of prognostic subgroups among patients with metastatic IGCCG poor-prognosis germ-cell cancer: an explorative analysis using cart modeling. Ann Oncol 2000; 11: 1115-1120.
17. Fizazi K, Plagiaro L, Laplanche A Et al. Personalised chemotherapy based on tumor marker decline in ppr prognorsis germ-cell tumors (GETUG 13): a phase 3 multicentre, randomized trial.
18. Gilligan T, Sedenfeld J, Basch E. 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: 3388-3404.

19. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293:715–22.
20. Mellema M, van der Hoek S, Postmus P, Smit E. Retrospective evaluation of thromboembolic events in patients with non small cell lung cancer treated with platinum based chemotherapy. *Lung Cancer* 2014; 86: 73-77.
21. Rossi E, Martignano F, Gallà M. Impact of non pulmonary visceral metastasis in the prognosis and practice of metastatic testicular germ cell tumors. *Oncology Reviews* 2016; volume 10:292.
22. Gonzalez-Billalabeitia E et Al. Prognostic significance of thromboembolic events in chemotherapy-treated germ cell tumors. 2015 ASCO annual meeting, Abstract 4536.

## ÍNDICE

Tema	Página
Portada .....	1
Agradecimientos .....	3
Dedicatorias .....	4
Abreviaturas.....	5
Resumen.....	6
Introducción .....	7
Epidemiología .....	7
Factores de riesgo .....	8
Diagnóstico .....	9
Marcadores tumorales .....	9
Subtipos histológicos .....	10
Tratamiento .....	12
Pronóstico .....	13
Diseño del estudio.....	14
Planteamiento del problema .....	14
Hipótesis .....	14
Objetivos .....	14
Justificación .....	14
Diseño del estudio .....	14
Criterios de inclusión .....	14
Criterios de exclusión .....	15
Variables .....	15
Recolección de datos .....	16
Análisis estadístico .....	16
Resultados .....	17
Discusión .....	20
Conclusiones .....	21
Tablas .....	23
Gráficos .....	34
Referencias .....	35