



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGIA MÉDICA

**RESECCIÓN DE RESIDUAL RETROPERITONEAL
POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON
TUMOR GERMINAL PRIMARIO DE TESTÍCULO TRATADOS
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA.
CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y SU
IMPACTO EN SOBREVIVENCIA GLOBAL Y PERIODO LIBRE DE
PROGRESIÓN.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGIA MÉDICA

PRESENTA:

DR. IVAN LYRA GONZALEZ

DR. MIGUEL ANGEL ALVAREZ AVITIA

DIRECTOR DE TESIS



CIUDAD DE MÉXICO

2017



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:

RESECCIÓN DE RESIDUAL RETROPERITONEAL POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON TUMOR GERMINAL PRIMARIO DE TESTÍCULO TRATADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y SU IMPACTO EN SOBREVIDA GLOBAL Y PERIODO LIBRE DE PROGRESIÓN.

Dr. Miguel Ángel Álvarez Avitia
Director de tesis
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Nora Sobrevilla Moreno
Asesor Metodológico
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia
Subdirectora de Educación Médica
Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Iván Lyra González
Residente de Tercer Año en Oncología Médica
Autor
Instituto Nacional de Cancerología

INDICE	PAG
1. INTRODUCCION	4
2. MARCO TEÓRICO	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
4. JUSTIFICACIÓN	13
5. HIPOTESIS	15
6. OBJETIVOS	16
6.1 OBJETIVOS PRIMARIOS	16
6.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	16
7. MATERIALES Y METODOS	17
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	17
7.2 CRITERIOS DE INCLUSION	17
7.3 CRITERIOS DE EXCLUSION	18
7.4 RECOLECCION DE LA INFORMACION	18
7.5 VARIABLES A ANALIZAR	19
7.5.1 VARIABLES DEPENDIENTES	19
7.5.2 OTRAS VARIABLES	19
7.6 ANALISIS ESTADISTICO	21
8. RESULTADOS	22
9. DISCUSION	36
10. CONCLUSIONES	39
11. REFERENCIAS	40

1. INTRODUCCION

Los tumores de células germinales desde la década de 1970 son considerados el modelo de quimio sensibilidad al alcanzar tasas de curación con terapias basadas en platino de hasta 90% (1–3). Sin embargo, en pacientes que posterior al tratamiento correspondiente con quimioterapia cuentan con evidencia de tumor residual en retroperitoneo (RTP), se ha descrito que la resección del mismo ha logrado mantener tasas de supervivencia entre 70-80% de manera general (4). Reportes recientes establecen que las características histológicas del tejido propio de las resecciones de RTP post-quimioterapia establecen un pronóstico independiente de recurrencia.

Los hallazgos histopatológicos incluyen tres variantes principales que son: necrosis/fibrosis, teratoma y células tumorales viables (4).

En el presente trabajo se revisaran las características clínicas y patológicas de los pacientes con tumor germinal primario de testículo que son llevados a resección de tumor residual en retroperitoneo y el impacto que la histología residual confiere en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

2. MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES CANCER DE TESTICULO

Los tumores germinales son caracterizados por una sustancial heterogeneidad histológica debido a una gran pluripotencia y diferenciación somática aberrante. La histología y la patogénesis de los tumores de células germinales testiculares dependen del estado de desarrollo de la célula de origen y varía con la edad de aparición entre los individuos afectados (5).

Los tumores germinales representan el cáncer más comúnmente diagnosticado en hombres entre 15 y 40 años de edad en los Estados Unidos. Así también, comprenden aproximadamente el 95% de las neoplasias testiculares, sin embargo otras localizaciones descritas incluyen mediastino, glándula pineal o retroperitoneo (6). La incidencia de cáncer testicular es de 5.6 por 100 000 hombres en los Estados Unidos (7), con un pico de incidencia entre los 25 y los 29 años (8).

En México, existe un déficit de información epidemiológica a nivel nacional, sin embargo, Costilla-Montero y colaboradores han reportado su experiencia en el Estado de México donde se evidencia una concordancia con los reportes internacionales, con una edad al momento del diagnóstico que oscila los 20 a 40 años de edad (9).

Actualmente, las terapias para cáncer testicular son la mayoría de los casos efectivas, lo que ha favorecido a mantener una tasa de muerte por cáncer testicular baja, de 0.23 muertes por cada 100 000 hombres por año (8). Dentro de los factores de riesgo para desarrollar tumores germinales testiculares se encuentra disgenesia gonadal, criptorquidia, antecedente familiar de tumor testicular, raza, infertilidad, exposición ambiental a tóxicos (marihuana, tabaco, fertilizantes, estrógenos de manera prenatal), infección por VIH y microlitiasis testicular (7,10).

INDICACION DE RESECCION DE RESIDUAL EN RETROPERITONEO

Los tumores de células germinales desde la década de 1970 son considerados el modelo de quimio sensibilidad al alcanzar tasas de curación con terapias basadas en platino de hasta un 90% (1–3,11), sin embargo, solo 3 a 33% alcanzan dicha curación posterior a la resección de depósitos residuales o metastásicos (1).

En la actualidad, en el caso de tumor germinal no seminoma y posterior al tratamiento con quimioterapia, la recomendación es realizar resección de las lesiones residuales de localización retroperitoneal mayores de 1 cm (10,12), mientras que en el tumor germinal de tipo seminoma la resección es considerada en residuales superiores a 3 cm con PET-CT que muestre evidencia de lesión hipermetabólica (13). La frecuencia de que estas lesiones sean únicas es de 41.4% y se ha descrito que su resección logra mantener tasas de supervivencia entre 70-80% de manera general (4,14).

CARACTERISTICAS CLINICO - PATOLOGICAS DEL TUMOR RESIDUAL DE RETROPERITONEO

Reportes recientes establecen que las características histológicas del tejido propio de las resecciones de RTP post-quimioterapia establecen un pronóstico independiente de recurrencia y sobrevida al alcanzar un incremento en el riesgo de muerte de 2.5 veces en los casos que se detecta tumor viable (15). La presencia de células viables en un tumor residual completamente resecaado cuenta con la definición de “respuesta quirúrgica completa”, sin embargo, este estado representa un peor pronóstico comparado con la presencia de teratoma o fibrosis (1).

Recientemente se ha reportado la frecuencia de las distintas histológicas detectadas en tumores residuales resecaados en población de Reino Unido, donde se reporta presencia de teratoma en 30-40%, necrosis/fibrosis 40-50%, tumor viable en 10-20%. (4,16,17). La transformación somática, que es clásicamente clasificado dentro del grupo de resección con células tumorales viables, representa un grupo de pacientes que ha incrementado su relevancia por su evolución agresiva con una respuesta a quimioterapia basada en platino que alcanza a ser completa solo en el 12.8%, lo cual, de manera consecuentemente trae consigo una disminución en su sobrevida (18,19).

A continuación se describen características propias de las histologías más comúnmente reportadas en los estudios histopatológicos realizados en muestras de retroperitoneo:

- Necrosis: es el hallazgo más común en los tumores retroperitoneales resecados posterior a quimioterapia y se encuentra relacionado con un buen pronóstico que pudiera incluso no requerir una cirugía muy extensa (4,20). En cohorte publicada por Mano y cols. que analizaron pacientes con necrosis/fibrosis en el tejido residual de RTP donde se identificó una recurrencia locoregional de 1.3% a 12 meses (Tabla 1).
- Teratoma: cuenta con una capacidad de crecimiento local o transformación somática hacia sarcoma o carcinoma, por lo que se considera un factor pronóstico favorable (21). Debido a su capacidad para crecer de manera local y generar compresión hacia los órganos adyacentes, la resección quirúrgica completa en caso de ser factible es la conducta más aceptada (13).
- Tumor viable: caracterizado por la presencia de células tipo carcinoma embrionario, senos endodermicos (saco de Yolk) o coriocarcinoma (20). Spiess y cols reportaron que los pacientes con residual consistente en células tumorales viables presentan un incremento en el riesgo de progresión a pesar de haber recibido tratamiento adyuvante de manera previa (22). Transformación somática: cuenta con una incidencia de 3-6%, posterior a tratamiento con quimioterapia de inducción y alcanza hasta un 12 a 18% en los pacientes que presentan una segunda recurrencia a RTP y

en hombres con una recurrencia tardía (más de 2 años) (20,21). Consiste en la transformación de un componente del tumor germinal no seminomatoso a una histología indistinguible de una tumor somático (23). Ejemplos de estas transformaciones somáticas son el paso a rabdomyosarcoma, adenocarcinoma enteral, y leucemia (23). El tumor primitivo neuroectodermico (PNET) es el único tumor producto de transformación somática que ha mostrado respuesta a tratamiento con quimioterapia (19).

La transformación somática derivada de tejido de teratoma parece tener su explicación en la presencia del i(12p) (isocromosoma 12p) el cual favorece la poliploidización (18,24), dicha alteración puede ser detectada por FISH. Esta ganancia de material genético es considerada crucial para el desarrollo de capacidad de invasión por parte de los tumores germinales (24).

HISTOLOGIA	PRESENTACION (%)	TASA DE	SOBREVIDA
REPORTADA EN	(17)	RECURRENCIA (%)	GLOBAL A 5
RESECCION DE			AÑOS (%) (15)
RESIDUAL			
Teratoma	40	25 (14)	77.5
Necrosis	40	10-15	85.7
Tumor viable	20	35 (1)	31.4

Tabla1. Presentación y desenlace según histología encontrada en tejido de resección de RTP

CARACTERISTICAS PRONOSTICAS

Previo a la inicio de tratamiento sistémico posterior a resección de residual diversas características han sido identificadas como predictores evolución entre lo que se encuentra el tamaño de la lesión en RTP (>5cm) y cambios en el tamaño de la misma inducido por quimioterapia (14,25).

En los tumores residuales con tumor viable Fizazi y cols (1), describieron tres factores independientes para predecir progresión y supervivencia posterior a resección, estos factores son: 1) resección completa de las masas residuales, 2) menos de 10% de células viables tumorales, y 3) buen pronóstico de manera inicial según el IGCCC (1).

TRATAMIENTO DE POSTERIOR A RESECCIÓN

De manera general, cuando se detecta la presencia de tumor viable y no ha sido posible una resección completa de la lesión residual, se recomienda el uso de una nueva línea de tratamiento sistémico (1). Sin embargo, se han propuesto características clínicas que permitan normar la conducta terapéutica posterior a resección de residual de RTP las cuales comprenden 3 factores de riesgo principales; 1) resección completa, 2) <10% de células tumorales viables y 3) un buen pronóstico según el IGCCC (1). Aquellos pacientes que presentaban los 3 de estos factores de riesgo se consideraban de buen pronóstico, aquellos que tenían 2 factores presentes se consideraban de pronóstico intermedio, mientras que aquellos que solo tenían uno o ningún factor presente se consideraban de pobre

pronóstico (1). Solo el grupo de buen pronóstico presento una sobrevida a 5 años de 100%. Sin embargo en los estudios de validación, fue la combinación de la resección completa y un número <10% de células tumorales viables lo que mostro de manera conjunta un beneficio en sobrevida libre de progresión y en sobrevida global, estableciéndose como factores de buen pronóstico que pueden guiar una conducta expectante y con ello evitar tratamiento con quimioterapia posterior a la resección (26).

El tratamiento tras la identificación de transformación somática representa un reto pues existe disminución en la sensibilidad a quimioterapia, por lo que la resección quirúrgica, en caso de ser técnicamente posible, se considera el estándar de tratamiento (23).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro Instituto y en nuestro país, no se cuenta con reportes previos donde se establezcan las características clínico-patológicas de los pacientes que son llevados a resección de lesión residual en RTP de pacientes previamente tratados con quimioterapia por diagnóstico de tumor germinal primario de testículo, por lo que no se cuenta con evidencia documentada de cuál es el desenlace en términos de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

El conocer esta información establecerá un precedente a nivel nacional sobre cuáles son las características clínico-patológicas propias de nuestra población, así como cuál es el desenlace de su patología y como es el comportamiento de la enfermedad, con el objetivo de establecer conductas terapéuticas apropiadas que ayuden a mantener el bienestar de esta población.

4. JUSTIFICACIÓN

Los tumores germinales son caracterizados por una sustancial heterogeneidad histológica debido a una gran pluripotencia y diferenciación somática aberrante (5). Representan el cáncer más comúnmente diagnosticado en hombres entre 15 y 40 años de edad en los Estados Unidos. Así también, comprenden aproximadamente el 95% de las neoplasias testiculares (6). En México, existe un déficit de información epidemiológica, sin embargo, Costilla-Montero y colaboradores han reportado su experiencia en el Estado de México donde se evidencia una concordancia con los reportes internacionales, con una edad al momento del diagnóstico que oscila los 20 a 40 años de edad (Costilla-Montero et al. 2011).

Los tumores de células germinales desde la década de 1970 son considerados el modelo de quimio sensibilidad al alcanzar tasas de curación con terapias basadas en platino de hasta un 90% (Fizazi et al. 2001; Philippe E. Spiess et al. 2007; Alqasem et al. 2016; Hanna & Einhorn 2014), sin embargo, solo 3 a 33% alcanzan este estado posterior a la resección de depósitos residuales o metastásicos (Fizazi et al. 2001). Actualmente, posterior al tratamiento con quimioterapia, la recomendación es realizar resección de las lesiones residuales de localización retroperitoneal mayores de 1 cm en el caso de tumor germinal no seminoma (Bernard & Sweeney 2015; Kundu et al. 2015), mientras que en el tumor germinal

de tipo seminoma la resección es considerada en residuales superiores a 3 cm con PET-CT positivo (Lavery et al. 2009). Recientemente se ha reportado la frecuencia de las variantes histológicas detectadas en población de Reino Unido, donde se reporta una frecuencia teratoma en tumor resecado de 30-40%, necrosis/fibrosis 40-50%, tumor viable en 10-20%. (Wells et al. 2016; Mano et al. 2017; Albers et al. 2004).

En la presente revisión se revisara las características clínicas y patológicas de los pacientes con tumor germinal primario de testículo que son llevados a resección de tumor residual en retroperitoneo dentro del Instituto Nacional de Cancerología y se analizara el impacto que la histología residual confiere en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

5. HIPOTESIS

La sobrevida global y sobrevida libre de progresión en pacientes que son sometidos a resección de tumor residual en retroperitoneo por tumor germinal primario de testículo en el Instituto Nacional de Cancerología son modificadas de acuerdo a las características clínico-patológicas del paciente al momento del inicio de inicio de tratamiento quirúrgico primario.

6. OBJETIVOS

Analizar las características clínicas y patológicas de los pacientes con diagnóstico primario de tumor germinal testicular que son llevados a resección de residual de retroperitoneo e identificar factores relacionados con su periodo libre de enfermedad y sobrevida global

6.1 OBJETIVOS PRIMARIO

- Determinar la sobrevida global de acuerdo a histología y características clínicas de los pacientes que son llevados a resección de tumor residual en retroperitoneo

6.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar la sobrevida libre de enfermedad de acuerdo a histología y características clínicas de los pacientes que son llevados a resección de tumor residual en retroperitoneo
- Identificar presencia de isocromosoma 12p

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, de intervención retrospectivo en el servicio de Tumores Germinales del Instituto Nacional de Cancerología en pacientes tratados con diagnóstico de Tumor Germinal primario de Testículo que requirieron tratamiento posterior a quimioterapia de resección de lesión tumoral en retroperitoneo entre el 01 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2012.

7.2 CRITERIOS DE INCLUSION

- Hombres mayores de 18 años.
- Hombres con diagnóstico de tumor germinal en etapa clínica IIA a IIIC del Instituto Nacional de Cancerología.
- Pacientes llevados a resección quirúrgica de tumor residual posterior a quimioterapia de primera línea.

7.3 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Paciente que hayan rechazado o que no fueran candidatos a procedimiento quirúrgico de resección de tumor residual de retroperitoneo
- Pacientes con segundo tumor primario identificado

7.4 RECOLECCION DE LA INFORMACION

La población de estudio comprenderá a los pacientes con diagnóstico de tumor germinal con ingreso al Instituto Nacional de Cancerología entre el 01 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2012.

Se obtendrán los expedientes relacionados con el diagnóstico de tumor germinal de testículo del servicio de archivo clínico y se corroborara el diagnóstico. Posteriormente se corroborara el diagnóstico y se seleccionaran a los pacientes que hayan sido llevados a resección retroperitoneal. Se recabara resultado de reporte histopatológico inicial y de residual de retroperitoneo, inicio de tratamiento, progresión de la enfermedad y fecha de muerte con el objetivo de establecer los desenlaces clínicos de cada paciente.

7.5 VARIABLES A ANALIZAR

7.5.1 VARIABLES DEPENDIENTES

Variable	Definición operacional	Escala	Unidad de medición
Supervivencia Global	Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de tratamiento de la paciente y la fecha registrada de muerte o fecha de última visita en caso de pacientes pérdidas o vivas al momento del análisis	Cuantitativa continua	Meses
Supervivencia Libre de Recurrencia	Tiempo transcurrido entre el término del tratamiento de la paciente y la fecha registrada de la recurrencia de la enfermedad	Cuantitativa continua	Meses

7.5.2 OTRAS VARIABLES

Clinicas	<ul style="list-style-type: none">- Edad, ECOG, marcadores tumorales previos y posteriores a tratamiento quirúrgico de tumor primario
----------	---

(alfa fetoproteína, deshidrogenasa láctica, fracción beta de la gonadotropina coriónica humana), categoría pronóstica, fecha de diagnóstico, fecha de procedimiento quirúrgico, fecha de inicio de tratamiento sistémico, esquema de tratamiento utilizado y número de ciclos del mismo, fecha de término de tratamiento sistémico, fecha de procedimiento quirúrgico para resección de retroperitoneo, fecha de recurrencia, fecha de última visita a consulta externa, fecha de muerte.

Patológicas

- Orquiectomía

- Histología, porcentaje de necrosis, permeación linfovascular, afectación de cordón espermático, porcentaje de transformación somática, número de mitosis por campo

- Tumor residual

- Presencia de neuroepitelio, tipo histológico, tipo de atipia, capas histológicas con afectación tumoral, porcentaje de reacción xantohistiocitaria, reacción fibroblástica, transformación somática, presencia de infiltrado linfocitario, porcentaje de necrosis

7.6 ANALISIS ESTADISTICO

Se obtendrán medias y medianas de las variables cuantitativas y frecuencias de las cualitativas. Para las variables cuantitativas se realizarán pruebas de normalidad. Se realizará análisis bivariado con prueba de anova o pruebas no paramétricas, de acuerdo a la distribución de las variables cuantitativas, y X² para variables cualitativas. Se realizarán curvas de Kaplan Meier para analizar la supervivencia de los pacientes y su asociación con las variables obtenidas. Se realizará análisis multivariado de Cox para supervivencia global y supervivencia libre de progresión. La captura y procesamiento de la base de datos se realizará con el paquete IBM SPSS versión 23.0.

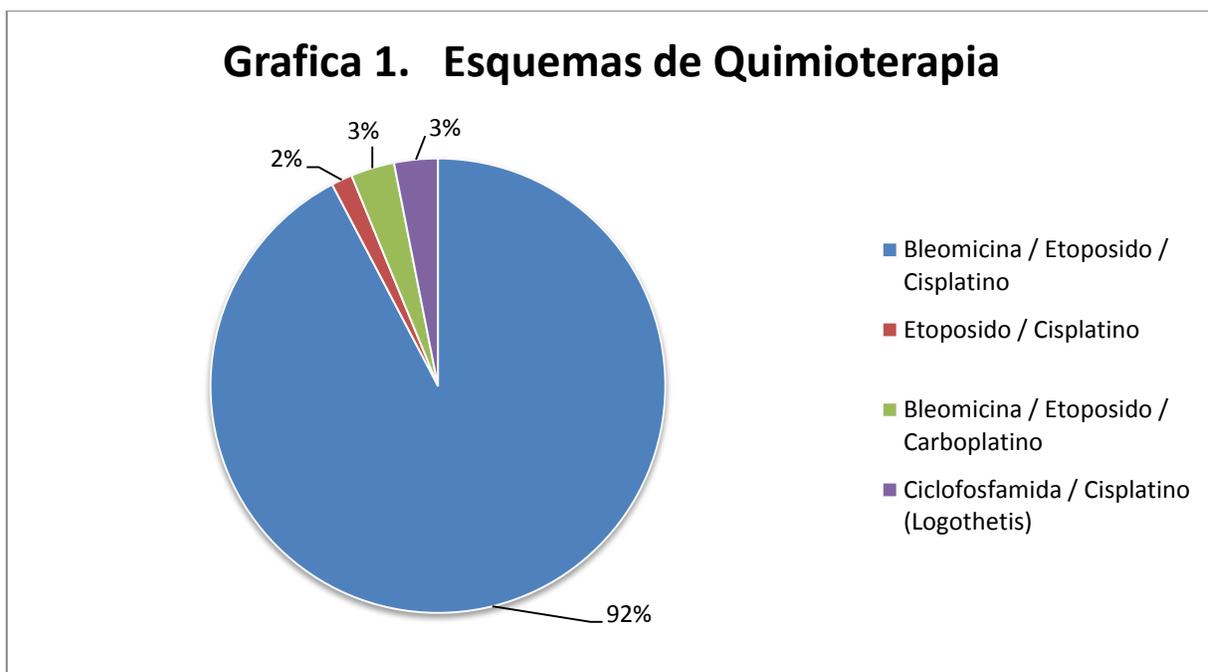
8. RESULTADOS

En el presente estudio se evaluaron 360 expedientes correspondientes a los pacientes con diagnóstico de tumor germinal primario de testículo. De los cuales, solo 65 fueron seleccionados para su análisis por haber presentado evidencia de tumor residual de localización en retroperitoneo y que amerito abordaje quirúrgico para lograr la resección del mismo. En la tabla 2 se exponen de manera clara las características propias de la cohorte de pacientes previo a ser llevados a procedimiento quirúrgico.

Tabla 2. Características basales del grupo de estudio (n= 65 pacientes)	
Edad (promedio)	23.7 años (\pm 6.4)
ECOG	
0	49%
1	38.5%
2	7.7%
3	4.6%
4	0%
Histología	
Seminoma	7.7%

No Seminoma	92.3%
Estirpes histológicas reportadas	
Carcinoembrionario	36%
Senos endodermicos	60%
Teratoma maduro	56.9%
Teratoma inmaduro	13.8%
Coriocarcinoma	21.5%
Etapas clínicas al diagnóstico	
IIA	7.7%
IIB	10.8%
IIC	9.2%
IIIA	12.3%
IIIB	36.9%
IIIC	23.1%
Marcadores Tumorales	
S0	4.6%
S1	36.9%
S2	43.1%
S3	15.4%
Grupo pronóstico	
Bueno	40%
Intermedio	36.9%
Pobre	23.1%

Todos los pacientes posterior a contar con diagnóstico clínico y posteriormente corroborado por análisis histopatológico, pasaron a valoración por el servicio de Oncología Médica del Instituto Nacional de Cancerología donde se decidió de acuerdo a las características previamente descritas en Tabla 2, inicio de tratamiento sistémico adyuvante, la distribución de los pacientes según esquema recibido se exponen en el Grafico 1.



ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO DE TUMOR RESIDUAL DE RETROPERITONEO

Las muestras correspondientes a los tumores residuales resecados de retroperitoneo fueron sometidas a determinación del porcentaje y estirpe histológica de células viables, presencia de reacción xantohistiocitaria, presencia de reacción fibrótica, infiltrado linfocitario, presencia de necrosis y presencia de transformación somática por parte del equipo de patología del Instituto Nacional de Cancerología. Las frecuencias de presentación se exponen en la tabla 3.

Tabla 3. Características histopatológicas del tumor residual resecado de retroperitoneo (n= 65)

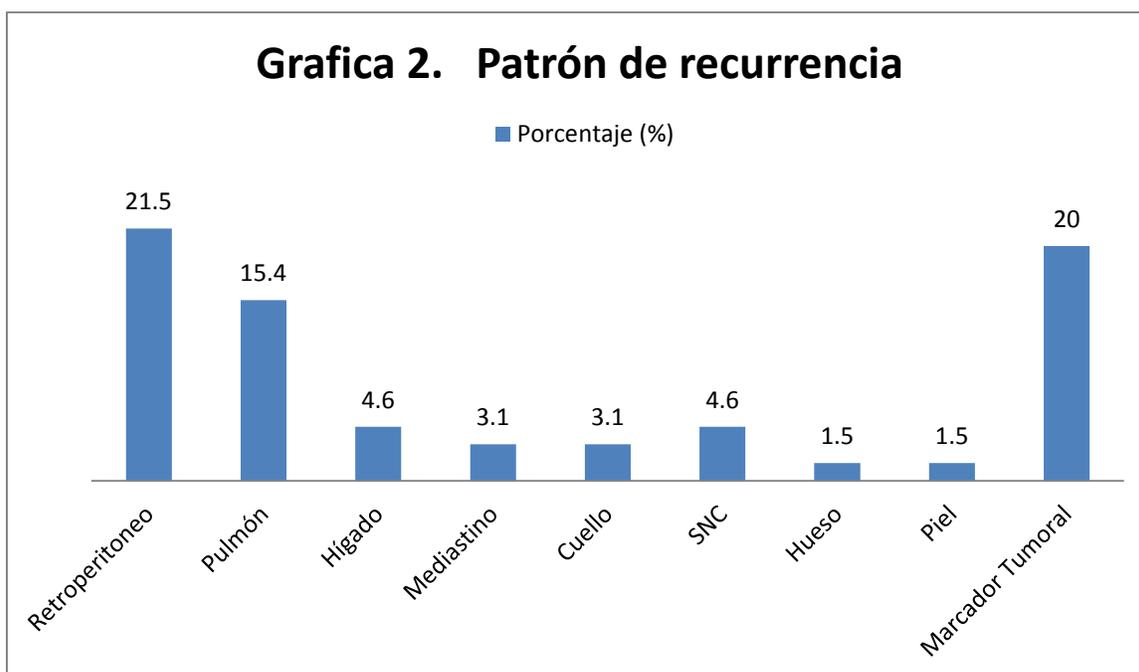
Característica	Pacientes	Porcentaje (%)
Porcentaje de celulas viables	34	52.3
Estirpe histológica de tumor viable		
Teratoma maduro	29	44.6
Carcinoembrionario	3	4.6
Seminoma	2	3.1
Sin residual	29	44.6
Reacción xantohistiocitaria	43	66.2

Infiltrado leucocitario		
Negativo	49	75.4
Leve	3	5
Moderado	6	9.2
Intenso	2	3.1
No reportado	5	7.7
Necrosis	48	73.8
Transformación somática		
Rabdomiosarcoma	1	1.5
Senos endodermicos	1	1.5
Fibrosarcoma	1	1.5

El análisis clínico y por imagen posterior a la resección de retroperitoneo permitió establecer la respuesta objetiva alcanzada tras dicha intervención donde se estableció que 45 pacientes que representan el 69.2% se alcanzó respuesta completa, mientras que en 20 pacientes, es decir un 30.8% se obtuvo respuesta parcial. Cabe mencionar que de los pacientes que presentaron una respuesta parcial, 4 fueron considerados candidatos a recibir tratamiento complementario con quimioterapia basada en esquema TIP (paclitaxel, ifosfamida y cisplatino). Posteriormente, los pacientes fueron dejados en vigilancia.

ANALISIS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA

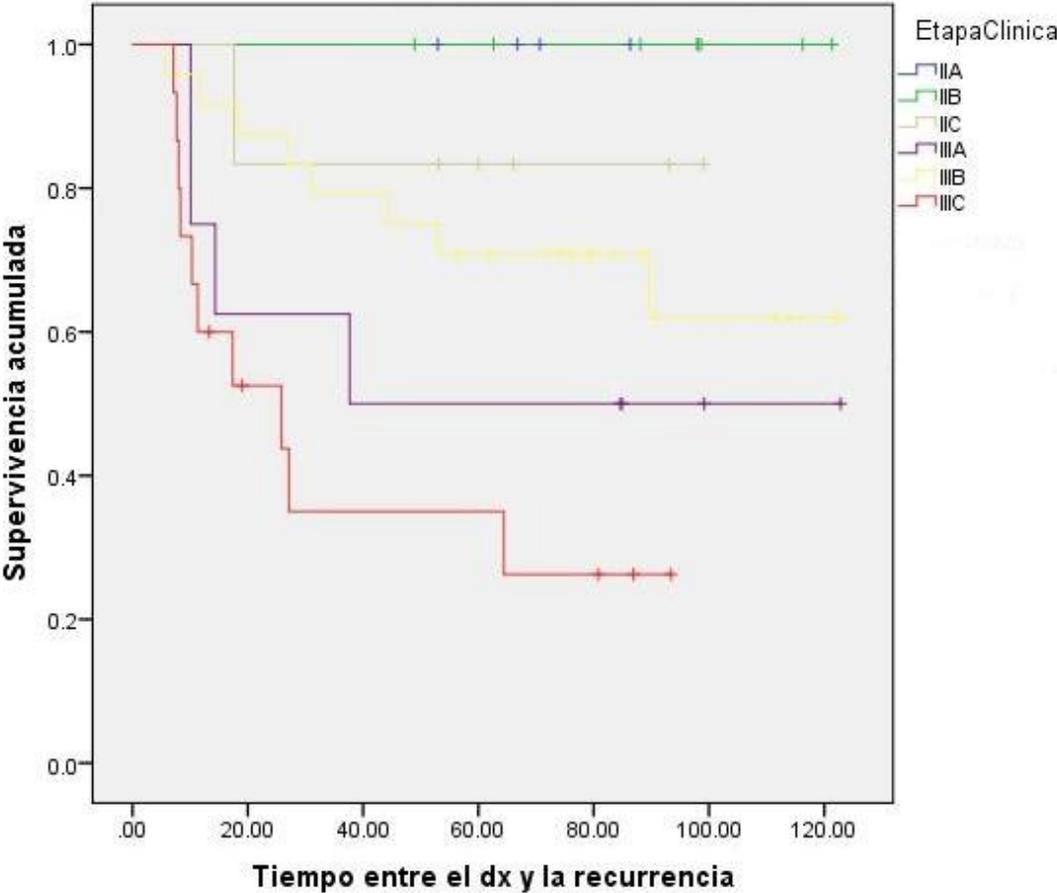
Veintitrés pacientes (35.4%) prestaron recurrencia de la enfermedad por lo que se consideraron candidatos a inicio de tratamiento con quimioterapia de segunda línea. Los patrones de recurrencia presentados se describen en la gráfica 2.



Cuando se analizan las supervivencias de acuerdo a histología tipo seminoma vs no seminoma se identifica que no existe una tendencia que favorezca a alguno de los dos grupos, lo cual pudiese estar en relación al escaso número de pacientes (n=5) de histología seminoma que fueron llevados a resección de tumor residual.

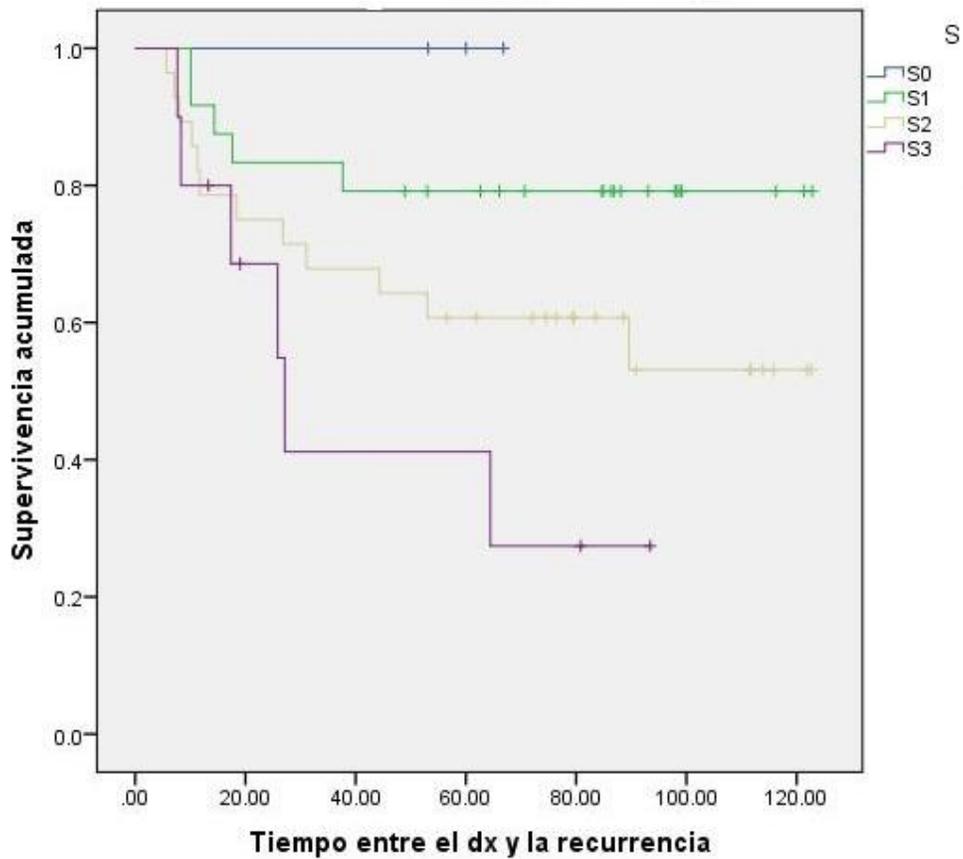
Cuando se realiza en análisis de supervivencia libre de recurrencia de acuerdo a etapa clínica se observa que es una correlación estadísticamente significativa ($p < 0.05$), lo cual se puede correlacionar con la grafica 3.

GRAFICA 3. SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA DE ACUERDO A ETAPA CLINICA



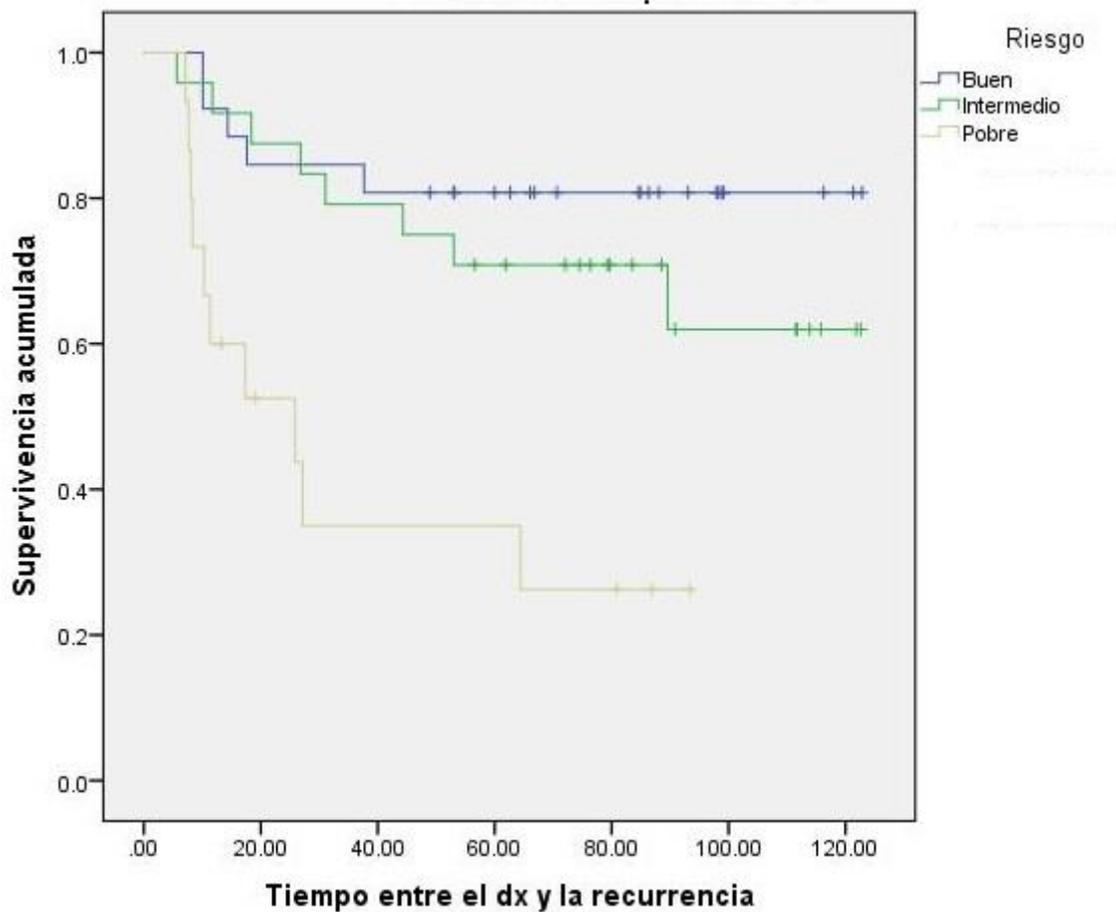
Cuando los pacientes son catalogados de acuerdo a nivel de marcadores tumorales (S), la supervivencia libre de recurrencia se ve de igual manera modificada de manera estadísticamente significativa, por lo que se expone en la gráfica 4.

GRAFICA 4. SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA DE ACUERDO A MARCADORES TUMORALES



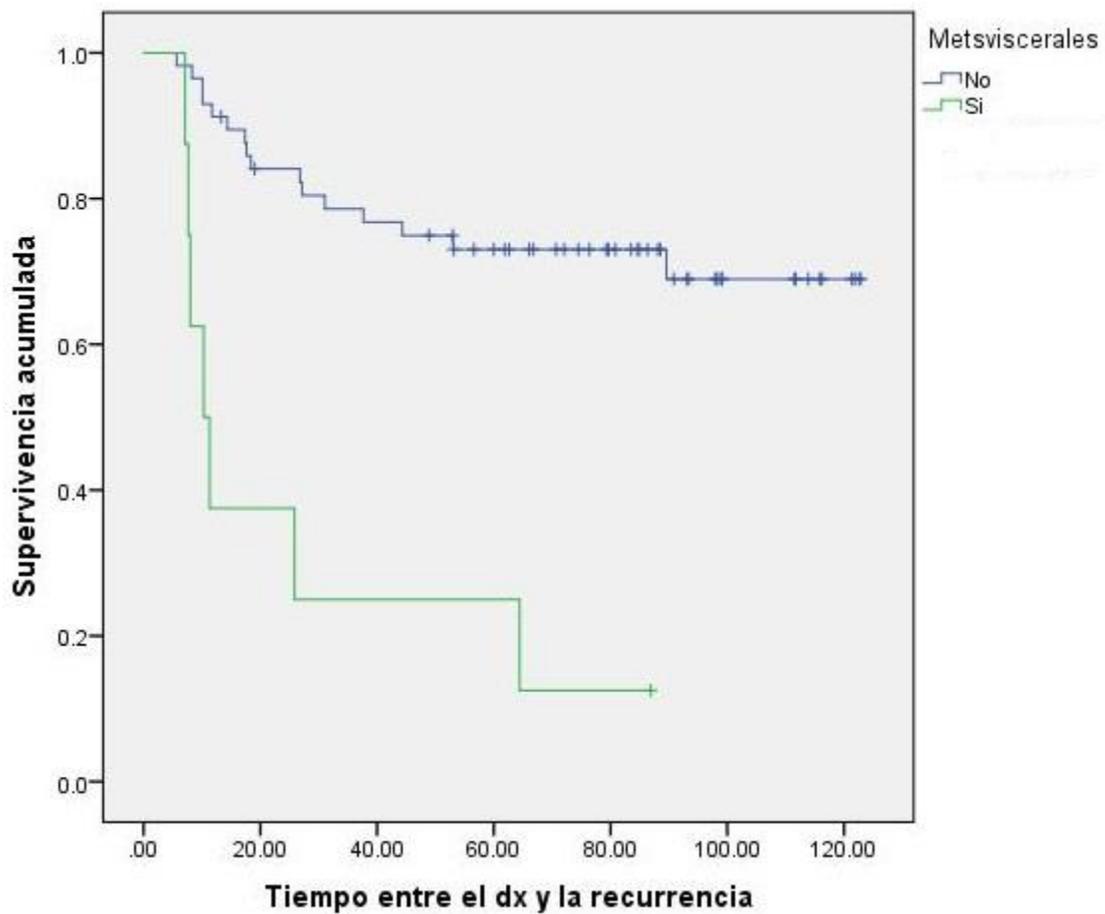
El análisis según grupos de riesgo también demuestra una correlación sólida que es corroborada de manera adecuada tras alcanzar una $p < 0.001$, lo cual es adecuadamente mostrado en la gráfica 5.

GRAFICA 5. SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA DE ACUERDO A GRUPO DE RIESGO



Otra característica en analizada en nuestra población que mostro tener una correlación bien establecida y corroborada de manera estadística fue la presencia de metástasis viscerales al momento del diagnóstico, pues mostro una traducción clínica al disminuir de manera significativa el tiempo libre de recurrencia como se puede observar en la gráfica 6.

GRAFICA 6. SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA DE ACUERDO A PRESENCIA DE METASTASIS VISCERALES



Los hallazgos reportados en los grupos previamente descritos se demuestran en meses en la tabla 4 de manera clara. Las características histopatológicas como son la presencia de células viables en el tumor residual resecado de retroperitoneo ($p=0.12$), la histología del residual ($p=0.21$), presencia de reacción xantohistiocitaria ($p=0.54$), presencia de fibrosis ($p=0.44$), infiltrado linfocitario ($p=0.99$) o necrosis ($p=0.44$) analizadas que han sido descritas de manera previa en el presente trabajo no mostraron una significancia clínica o estadística de significancia por lo que se consideran sin relevancia en términos de la presente presentación de resultados.

Tabla 4. Supervivencia libre de recurrencia de acuerdo a característica clínica	
Característica	SLR (meses)
Etapa clínica	
IIA	69.1
IIB	85.3
IIC	64.6
IIIA	58.9
IIIB	72.5

IIIC	32.0
Marcadores Tumorales	
S0	56.5
S1	69.5
S2	60.6
S3	35.6
Grupo de Riesgo	
Bueno	71.5
Intermedio	72.5
Pobre	32.0
Metastasis Viscerales	
No	80.0
Si	27.6

ANALISIS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL

El análisis de sobrevida global se realizó de igual manera con análisis de múltiples variables clínicas e histopatológicas. En primera instancia se analizó la relevancia de la histología seminoma versus no seminoma en término de sobrevida global resultando una asociación negativa con un valor de $p=0.10$, por lo que no se considera un factor de relevancia para nuestro estudio, sin embargo, es de destacar que la muestra del grupo de pacientes con seminoma apenas alcanzó

una n de 5 pacientes, por lo que no se considera que en base a este resultado se puedan sacar conclusiones solidas en este rubro.

La etapa clínica en su correlación con la sobrevida global, no alcanzo una significancia estadística al mostrar un valor de $p=0.21$ por lo que nuestro estudio no sustenta una relación entre estos dos factores en nuestra población estudiada. Así también el grupo de riesgo no otorgo una correlación con significancia estadística ($p=0.11$), al igual que la presencia de metástasis viscerales ($p=0.23$), o características histopatológicas como la presencia de células viables en el tumor residual resecado ($p=0.63$), reacción xantohistiocitaria ($p=0.20$), presencia de fibrosis ($p=0.57$), infiltrado leucocitario ($p=0.87$), presencia de necrosis ($p=0.28$), o transformación somatica ($p=0.14$).

Los marcadores tumorales clasificados según "S", es una variable que ha demostrado tener una adecuada significancia estadística con un valor de $p=0.04$, lo cual es corroborado en el grafico 7 y en tabla 5.

GRAFICA 7. SUPERVIVENCIA GLOBAL DE ACUERDO A NIVELES DE MARCADORES TUMORALES

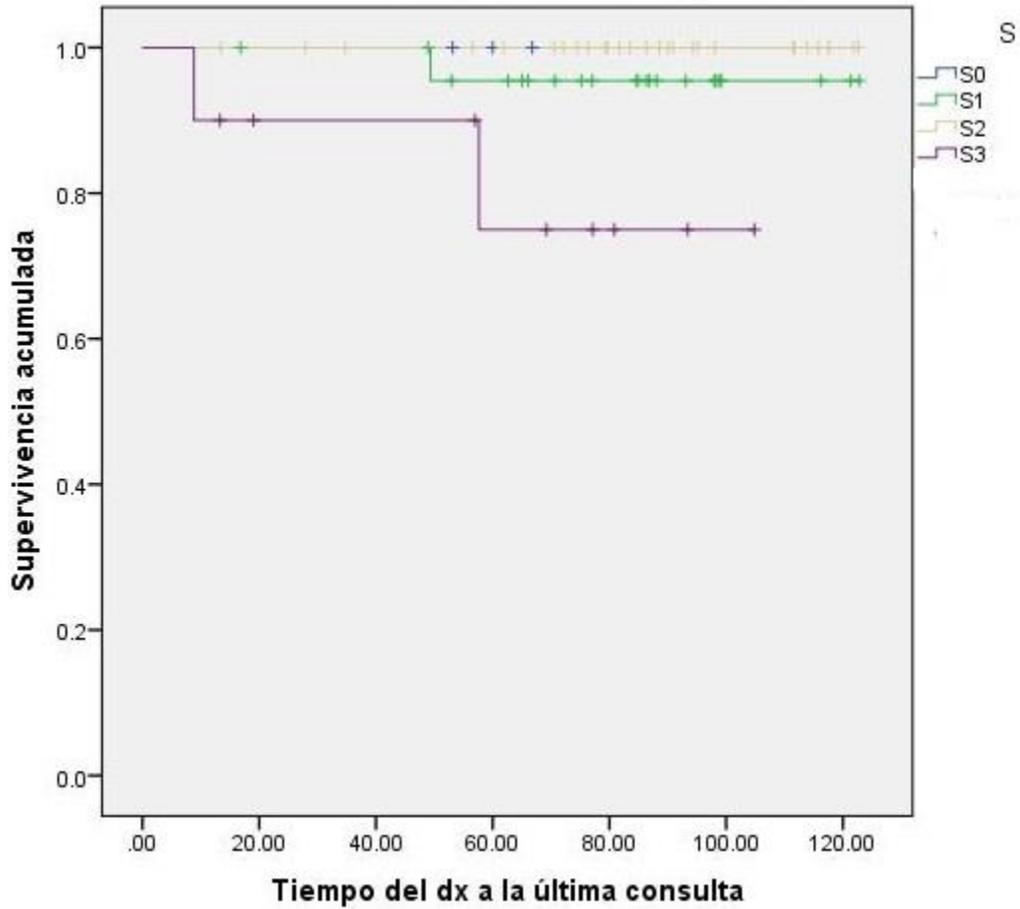


Tabla 5. Supervivencia global de acuerdo a característica clínica

Característica	SG (meses)
Marcadores Tumorales	
S0	56.5
S1	77.6
S2	83.8
S3	58.0

9. DISCUSION

El presente trabajo de tesis fue establecido con el objetivo primario de determinar las características clínicas en los pacientes que cuentan con tumor germinal primario de testículo y las características patológicas propias de la resección de tumor residual de retroperitoneo con la finalidad de establecer una correlación con su sobrevida global.

Hasta la fecha, es poca la evidencia a nivel internacional que permite establecer cuál será el comportamiento clínico posterior a la resección quirúrgica de residual, sin embargo, por trabajos previos realizados por Fizazi, (1) y otros autores, actualmente se otorga un rol cada vez más importante a las características clínico.

En nuestro estudio, se identificó que hasta en el 52.3% de los pacientes hay presencia de células viables posterior a la aplicación de tratamiento con quimioterapia adyuvante, lo cual, contrasta de manera importante con lo reportado en la literatura internacional donde solo se reporta un 20%, lo anterior podría poner una posible explicación en las características clínicas de la población atendida en nuestro país, donde la detección e inicio de tratamiento se realizan en etapas clínicas más tardías y/o con una mayor carga tumoral. Características como son la presencia de teratoma y de necrosis, no presentaron un cambio en

relación a lo publicado en la literatura internacional donde se describe una frecuencia de alrededor de un 40%.

El análisis de componentes histopatológicos como son la presencia de reacción xantohistiocitaria, infiltrado leucocitario y transformación somática no mostraron una relevancia significativa, lo cual podría tener dentro de su explicación el número de pacientes que fueron analizados, por lo que consideramos viable establecer la hipótesis de que un número mayor de pacientes podría otorgarnos hallazgos con suficiente poder estadístico que nos permita confirmar estos hallazgos.

El análisis de supervivencia libre de recurrencia resulta importante destacar el pobre pronóstico otorgado en el grupo con EC IIIC, el cual solo alcanzó una mediana de supervivencia de 32 meses, este pronóstico desfavorable, es decir, con SLP menor a 60 meses (5 años) también fue posible observarlo en pacientes con EC IIIA, marcadores tumorales S3, pacientes de riesgo pobre y con presencia de metástasis viscerales. Lo cual se encuentra en correlación con la información publicada por otros grupos de investigación.

El análisis de factores correlacionados con la supervivencia global estableció que solo los niveles de marcadores tumorales mostraron una significancia estadística, por lo que se considera que los pacientes con unos niveles en rangos S3 cuentan con una SG menor a los 5 años. Cabe mencionar que el grupo con marcadores tumorales en S0 tampoco alcanzó una SG superior a 5 años, sin embargo solo 2

pacientes fueron incluidos en este grupo por lo que son datos que se deberán de tomar con reserva.

Si bien es cierto, características como etapa clínica, grupo de riesgo, presencia de metástasis viscerales o características histopatológicas como presencia de células viables, reacción xantohistiocitaria, fibrosis, infiltrado linfocitario, necrosis o transformación somática no mostraron una correlación significativa por estadística, consideramos que esto podría ser atribuible a características propias de la muestra de pacientes analizados.

10. CONCLUSIONES

El presente trabajo es el primero realizado a nivel Latinoamérica que intenta establecer una correlación entre características clínico – patológicas y supervivencia libre de recurrencia y sobrevida global en pacientes con diagnóstico de tumor germinal primario de testículo que son sometidos a resección de tumor residual de retroperitoneo.

Los hallazgos más importantes es el importante número de células viables encontradas en las muestras de resección de retroperitoneo; la fuerte correlación entre los niveles de marcadores tumorales y SLR y SG.

Consideramos que este estudio puede funcionar de base para establecer un estudio prospectivo con una base de reclutamiento más amplia que permita corroborar los resultados publicados en este trabajo.

11. REFERENCIAS

1. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, Germà-Lluch JR, Bouzy J, Ragan D, et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: Prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy - Results from an international study group. *J Clin Oncol*. 2001;19(10):2647–57.
2. Spiess PE, Tannir NM, Brown GA, Liu P, Tu SM, Evans JG, et al. Recurrence in Nonseminomatous Germ Cell Testis Tumor Patients with No Viable Tumor at Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection. *Urology*. 2007;70(6):1173–8.
3. Alqasem K, Abukhiran I, Jasser J, Bisharat T, Ellati RT, Khzouz J, et al. Clinico-pathological outcomes of post- primary and salvage chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for mixed germ cell tumors, King Hussein Cancer Center experience. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish J Urol* [Internet]. 2016;42(4):256–60. Available from: <http://turkishjournalofurology.com/eng/makale/2968/164/Full-Text>
4. Mano R, Becerra MF, Carver BS, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, et al. Clinical Outcome of Patients with Fibrosis/Necrosis at Post-Chemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Advanced Germ Cell Tumors. *J*

Urol [Internet]. 2017;197(2):391–7. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534716314392>

5. Meyts ER, Mcglynn KA, Okamoto K, Jewett MAS, Bokemeyer C. Testicular germ cell tumours. *Lancet* [Internet]. 2015;6736(15):1–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00991-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00991-5)
6. Feldman DR. Update in germ cell tumours. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2015;1. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001622-9000000000-99449>
7. Stevenson SM, Lowrance WT. Epidemiology and Diagnosis of Testis Cancer. *Urol Clin North Am* [Internet]. 2015;42(3):269–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2015.04.001>
8. DeSantis CE, Chieh Lin C, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:252–71.
9. Costilla-Montero A, Guadarrama-Benítez B, Aragón-Castro MA, Gutiérrez-Rosales R, Morales-Ordaz O, Cisneros-Chávez R, et al. Cáncer testicular. Experiencia en el Centro Médico del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM). *Rev Mex Urol*. 2011;71(6):307–13.
10. Bernard B, Sweeney CJ. Diagnosis and Treatment of Testicular Cancer: A Clinician’s Perspective. *Surg Pathol Clin* [Internet]. 2015;8(4):717–23.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.path.2015.07.006>

11. Hanna N, Einhorn LH. Testicular cancer: a reflection on 50 years of discovery. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014;32(28):3085–92. Available from: <http://jco.ascopubs.org/content/32/28/3085.full#ref-49%5Cnhttp://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2014.56.0896>
12. Kundu SD, Feldman DR, Carver BS, Gupta A, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. Rates of teratoma and viable cancer at post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection after induction chemotherapy for good risk nonseminomatous germ cell tumors. *J Urol* [Internet]. 2015;193(2):513–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.08.081>
13. Lavery HJ, Bahnson RR, Sharp DS, Pohar KS. Management of the residual post-chemotherapy retroperitoneal mass in germ cell tumors. *Ther Adv Urol* [Internet]. 2009;1(4):199–207. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3126061&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
14. Beck SDW, Foster RS, Bihrlle R, Einhorn LH, Donohue JP. Long-Term Outcome for Patients With High Volume Retroperitoneal Teratoma Undergoing Post-Chemotherapy Surgery. *J Urol* [Internet]. 2009;181(6):2526–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.01.116>
15. Beck SDW, Foster RS, Bihrlle R, Einhorn LH, Donohue JP. Pathologic findings and therapeutic outcome of desperation post-chemotherapy

retroperitoneal lymph node dissection in advanced germ cell cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2005 Nov;23(6):423–30. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1078143905001298>

16. Wells H, Hayes MC, O'Brien T, Fowler S. Contemporary retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) for testis cancer in the UK - a national study. *BJU Int*. 2016;91–9.
17. Albers P, Weissbach L, Krege S, Kliesch S, Hartmann M, Heidenreich A, et al. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of a prospective multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol*. 2004;171(5):1835–8.
18. Giannatempo P, Pond GR, Sonpavde G, Albany C, Loriot Y, Sweeney CJ, et al. Treatment and clinical outcomes of patients with teratoma with somatic-type malignant transformation: an International collaboration. *J Urol* [Internet]. 2015;196(1):95–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26748165>
19. Rice KR, Magers MJ, Beck SDW, Cary KC, Einhorn LH, Ulbright TM, et al. Management of Germ Cell Tumors with Somatic Type Malignancy: Pathological Features, Prognostic Factors and Survival Outcomes. *J Urol* [Internet]. 2014;192(5):1403–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24952240>
20. Berney DM, Lu Y-J, Shamash J, Idrees M. Postchemotherapy changes in testicular germ cell tumours: biology and morphology. *Histopathology*

[Internet]. 2017;70(1):26–39. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27960240>

21. Carver BS, Shayegan B, Serio A, Motzer RJ, Bosl GJ, Sheinfeld J. Long-term clinical outcome after postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with residual teratoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(9):1033–7.
22. Spiess PE, Tannir NM, Tu S-M, Brown G a, Liu P, Kamat AM, et al. Viable germ cell tumor at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection: can we predict patients at risk of disease progression? *Cancer* [Internet]. 2007;110(12):2700–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17948916>
23. Donadio AC, Motzer RJ, Bajorin DF, Kantoff PW, Sheinfeld J, Houldsworth J, et al. Chemotherapy for teratoma with malignant transformation. *J Clin Oncol*. 2003;21(23):4285–91.
24. Reuter VE. Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors. *Mod Pathol* [Internet]. 2005;18 Suppl 2:S51-60. Available from:
<http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=15761466&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/doi/10.1038/modpathol.3800309>
25. Al Othman K, Al Hathal N, Mokhtar A. Predictors of viable germ cell tumor in postchemotherapeutic residual retroperitoneal masses. *Urol Ann* [Internet]. 2014;6(1):27. Available from:
<http://www.urologyannals.com/text.asp?2014/6/1/27/127017>

26. Riggs SB, Burgess EF, Gaston KE, Merwarth CA, Raghavan D.
Postchemotherapy Surgery for Germ Cell Tumors--What Have We Learned
in 35 Years? *Oncologist* [Internet]. 2014;19(5):498–506. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4012964&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>