



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

**TUMORES GERMINALES PRIMARIOS DEL
MEDIASTINO: LA EXPERIENCIA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
DE MÉXICO**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

PRESENTA:

DR. MARCO ANTONIO JUÁREZ PARRA

**DR. JOSÉ FRANCISCO CORONA CRUZ
DIRECTOR DE TESIS**



CIUDAD DE MÉXICO

JULIO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

TUMORES GERMINALES PRIMARIOS DEL MEDIASTINO: LA EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE MÉXICO

DR. JOSÉ FRANCISCO CORONA CRUZ
PRESIDENTE DE TESIS
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

DR. ÁNGEL HERRERA GÓMEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA
ONCOLÓGICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

DRA. SYLVIA VERÓNICA VILLAVICENCIO VALENCIA
SUBDIRECTORA DE EDUCACIÓN MÉDICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

DR. MARCO ANTONIO JUÁREZ PARRA
MÉDICO RESIDENTE DE TERCER GRADO CIRUGÍA ONCOLÓGICA
AUTOR
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

AUTORIZACION DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DEL INCAN



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



2019
100 AÑOS DE LA REVOLUCIÓN MEXICANA
EMILIANO ZAPATA



Instituto Nacional de Cancerología

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

REF/INCAN/CI/0575/2019

CDMX, a 27 de Junio de 2019

ASUNTO: Estudio Retrospectivo

Dr. José Francisco Corona Cruz
Investigador Principal
P r e s e n t e.

Estimado Dr. Corona:

El proyecto titulado: **“Tumores germinales primarios del mediastino: la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de México”**, se recibió y se registró en esta institución con el No. 2019/0051.

Atentamente

Dr. David Francisco Cantú de León
Secretario del Comité de Investigación

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA:

Agradezco al Dr. Ángel Herrera Gómez por confiar en mí al otorgarme la oportunidad de realizar mi subespecialidad en esta gran Institución.

Agradezco al Dr. Francisco Corona Cruz, asesor de esta tesis, por generar la idea del estudio; sus consejos y comentarios fueron de fundamental importancia para la realización de este trabajo.

Agradezco a mis maestros del INCAN por sus enseñanzas, críticas y consejos; mi respeto y admiración a todos ustedes.

Dedico este trabajo a mi esposa, mi familia, a mis compañeros y todos aquellos que han contribuido en la culminación del tercer peldaño dentro de mi carrera profesional.

A todos los pacientes que con su sufrimiento y vida nos ayudan a entender mejor el cáncer.

ÍNDICE:

RESUMEN ESTRUCTURADO:	1
1.- INTRODUCCIÓN	4
ETIOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA	4
INCIDENCIA	5
CUADRO CLÍNICO	6
DIAGNÓSTICO	6
ESTADIFICACION	7
TRATAMIENTO	8
PRONÓSTICO	10
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
3.-CONTRIBUCIÓN DEL PROYECTO AL AVANCE CIENTÍFICO	12
4.-OBJETIVOS	12
5.-HIPÓTESIS	13
6.-DISEÑO DEL ESTUDIO	13
7.-CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA	13
8.- MATERIAL Y MÉTODOS	14
Criterios de selección	14
Variables	14
Análisis estadístico	18
Herramienta estadística	19
Financiamiento:	19
Aspectos éticos:	19
9.- RESULTADOS	20
Proceso de análisis de los datos	20
Características clínicas de la población:	21
Diagnóstico de la enfermedad:	23
Análisis del tratamiento	25
Tumores germinales no seminomatosos	27
Tumores germinales seminomatosos	28

Teratomas	29
Toxicidad al tratamiento sistémico	29
Análisis de procedimientos quirúrgicos	30
Recurrencias y segundas neoplasias	33
Análisis de sobrevida	33
10.- DISCUSIÓN	40
11.- CONCLUSIONES	45
12.- ANEXOS	47
13.- REFERENCIAS	50

RESUMEN ESTRUCTURADO:

INTRODUCCIÓN:

Las variedades extra gonadales representan del 5-10% del total de los tumores germinales siendo el sitio más frecuente el mediastino. Según la clasificación de la OMS, al igual que sus contrapartes gonadales, los TMG pueden dividirse en teratoma, seminoma y no seminomatosos. La edad promedio de presentación es de 29 años y más del 90% son sintomáticos al diagnóstico. Los niveles elevados de alfa fetoproteína (AFP) y fracción beta de la hormona coriónica humana (b-HCG) suelen elevarse en los tumores germinales no seminomatosos y hasta en el 30% de los seminomas.

El tratamiento estándar de los teratomas es la resección quirúrgica. Los seminomas suelen llevar a tratamiento sistémico con quimioterapia y posteriormente RT o resección. Los TNGS requieren inicialmente quimioterapia seguidos de resección de masas residuales. La sobrevida global de los teratomas y seminomas es superior al 90%, sin embargo, los TGNS presentan sobrevida a 2 años alrededor del 50%.

Este estudio analiza todos los pacientes tratados por esta neoplasia en los últimos 13 años en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

METODOLOGÍA:

El análisis final incluyó un total de los 54 pacientes. El 76% fueron tumores no seminomatoso, 14.1% seminomas y 9.4% teratomas. El 93.7% de los casos fueron hombres y la edad de presentación promedio fue de 25.8 años. El 96.9% presentó algún síntoma al diagnóstico.

RESULTADOS MÁS RELEVANTES:

Tumores no seminomatosos

- 98% presentó elevación de algún marcador tumoral.
- 91% presentó enfermedad localizada o localmente avanzada.
- 57.1% recibió tratamiento sin biopsia previa.
- Todos los pacientes recibieron quimioterapia basada en platino como terapia inicial.
- El esquema inicial de tratamiento más utilizado fue BEP con un promedio de 3.6 ciclos.
- El 42% de los pacientes presentó respuesta adecuada y fue llevado a control del residual.
- El 51% de recibió esquemas adicionales de QT, el esquema de 2da línea más utilizado fue TIP. Solamente el 10% fue llevado a cirugía posteriormente.

- El 26.5% de los pacientes operados posterior a la quimioterapia de primera línea presento marcadores preoperatorios positivos.
- Se reportaron tres casos de muertes asociadas a quimioterapia.
- De los 35 pacientes llevados a tratamiento quirúrgico, se consiguió resección completa en 85.7%.
- El 65% de las resecciones fueron en bloque siendo las estructuras más resecadas en pericardio y pulmón.
- El tiempo operatorio promedio fue de 300 minutos, el sangrado operatorio de 510 cc y la estancia hospitalaria de 7 días.
- La morbilidad perioperatoria fue del 25.5% en su mayoría por causas infecciosas.
- La mortalidad perioperatoria fue del 3%, todas por insuficiencia ventilatoria.
- De los 30 pacientes con resección completa, el 36.6% presentó residual viable, se reportaron 5 casos con transformación somática principalmente sarcomatoide.
- La mejor tasa de sobrevida se presentó en aquellos pacientes llevados a resección quirúrgica posterior a la primera línea de QT, 82.7 meses.
- La sobrevida global promedio fue de 30 meses y SG a 2 años del 56.5%.
- Los pacientes resecados completamente presentaron una mejor sobrevida (92 meses) en comparación con los irresecables o los no resecados, $p=0.04$.
- Los pacientes con residual benigno (teratoma o necrosis) tuvieron una sobrevida estadísticamente mayor que aquellos con tumor viable, $p<0.001$.
- Se documento recurrencia en 8.1% de los casos en un tiempo promedio de 3.5 meses.

Seminoma

- 55.6% presentó elevación de algún marcador tumoral.
- Todos los pacientes recibieron quimioterapia basada en platino como terapia inicial. El esquema más utilizado fue BEP.
- 55% presentó respuesta completa y se dejó en vigilancia.
- 33% se consolidó con RT con una dosis promedio de 40 Gy.
- 33% fueron llevados a cirugía del residual, sólo se consiguió resección R0 en 1 caso.
- La sobrevida global fue de 93.5 meses sin recurrencias documentadas.

Teratoma

- Único grupo en la cohorte con pacientes mujeres (66.7%).
- Todos los pacientes fueron llevados a tratamiento quirúrgico inicial.
- Se logró resección completa en 83.5%.
- La sobrevida global fue de 121.1 meses, sin muertes durante el seguimiento.

CONCLUSIONES:

Este estudio presenta la experiencia de una de las instituciones líderes en el tratamiento del cáncer en América Latina. En general, los resultados de este estudio

son congruentes con varias de las grandes series publicadas respecto a: epidemiología, diagnóstico, sobrevida global, respuestas a la quimioterapia, resecabilidad completa, mortalidad, morbilidad y a los factores pronósticos post resección del residual.

El manejo de los tumores germinales primarios del mediastino continúa siendo un reto especialmente en los TGNS. La evaluación por un equipo multidisciplinario con experiencia es imperativo en esta neoplasia. Las mejores tasas de sobrevida dependen tanto de una buena respuesta a la quimioterapia y un tratamiento quirúrgico adecuado en tiempo y forma.

:

1.- INTRODUCCIÓN

Desde la introducción de la quimioterapia basada en platino, las tasas de curación de los tumores germinales de origen gonadal supera el 90% en el contexto del tratamiento multimodal ¹. Las variedades extra gonadales representan del 5-10% del total y suelen presentarse en la glándula pineal, el mediastino, el retroperitoneo y el sacro. A pesar de que las características histopatológicas, inmunofenotípicas y estructurales de los son iguales que sus contrapartes gonadales, su comportamiento es más agresivo y pronóstico pobre ².

El mediastino el sitio extra gonadal más común de presentación de los tumores germinales en el adulto (50-70%). Los tumores germinales primarios del mediastino (TGM) son un grupo heterogéneo de neoplasias que representa del 1-15% de los tumores mediastinales en los adultos y el 11% en los niños³. Aproximadamente el 82% de estas neoplasias ocurren en el mediastino anterior particularmente en el espacio pre vascular, del 3-8% en el mediastino posterior y únicamente el 14% presenta afección multi compartimental.

ETIOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA

El origen embriológico de estas neoplasias permanece desconocido. Una de las teorías que se han postulados es transformación local de las células germinales primordiales las cuales se originan en el saco vitelino y migran por la línea media hacia la gónada primitiva durante la embriogénesis; la implantación de estas células en tejido de sostén similar al encontrado en las gónadas apoya el desarrollo de estas neoplasias en la glándula pineal, el timo, el cerebro y al hígado ³. Otra teoría propuesta es la migración retrógrada de células germinales gonadales, esto justificado el hallazgo de cicatrices testiculares en algunos pacientes ⁴.

El único factor conocido para el desarrollo de TGM es el síndrome de Klinefelter el cual puede ser encontrado del 8 al 22% de los pacientes hombres. Dichos pacientes presentan cariotipo 47, XXY y suelen desarrollar segundas neoplasias especialmente hematológicas. El riesgo para el desarrollo de tumores mediastinales es 50 veces mayor y suelen presentarse en promedio 10 años antes que el resto de los pacientes ³.

Según la clasificación de la OMS, al igual que sus contrapartes gonadales, los TMG pueden dividirse en teratoma, tumores seminomatosos y no seminomatosos. En la mayoría de las series, el teratoma representa el 43-75% de los casos seguido del seminoma con 10-37% de los casos. En otras publicaciones, los tumores no seminomatosos son ligeramente más frecuentes y representan del 52-60% de los TGM ¹. Hasta el 34% de los tumores no seminomatosos pueden tener un componente mixto.

A continuación, se describe brevemente los componentes histológicos de los tumores germinales primarios del mediastino ⁵:

- **Teratoma:** pueden dividirse en maduros, inmaduros y mixtos. Los primeros incluyen exclusivamente tejidos similares a los derivados de las tres capas germinales en el adulto; los inmaduros presentan tejido embrionario o fetal y presentan peor pronóstico. Los teratomas mixtos presentan tejido maduro asociado a componente carcinoma, sarcoma u otro tejido germinal.
- **Seminoma:** presentan cordones y nidos de células redondas y poligonales rodeados de septos de tejido conectivo. Suelen encontrarse asociados a tejido tímico y áreas de hiperplasia linfoide.
- **Tumores germinales mixtos:** representan el 16% de los TGM, la mayoría de los pacientes son hombres. En los adultos usualmente presentan componente teratoma y carcinoma embrionario.
- **Tumores del saco vitelino (senos endodérmicos):** se presentan en pacientes jóvenes de menos de 15 años. Presentan los cuerpos glomeruloides de Schiller Duval (vasos sanguíneos rodeados por tumor). Suelen estar asociados a otra neoplasia germinal.
- **Coriocarcinoma:** representan únicamente 3% de los TGM, son tumores agresivos con diseminación hematológica temprana. Presentan tejido trofoblástico entre sinusoides vasculares.
- **Carcinoma embrionario:** representan 2% de los TGM, suelen presentarse en hombres jóvenes. Comúnmente metastatizan a cerebro, pulmón, hígado y hueso. Se compone de células poligonales y columnares distribuidas en papilas y hojas que simulan adenocarcinomas poco diferenciados.
- **Tumores con diferenciación somática:** ocurre más comúnmente en los TGM que en su contraparte gonadal. La diferenciación sarcomatoide a rabdomiosarcoma es la más común. Se han descrito casos con diferenciación prácticamente a cualquier neoplasia convencional. Estos tumores suelen no responder a la terapia estándar y su pronóstico es malo.

Otra clasificación es la propuesta por Moran y Suster, esta clasificación esencialmente igual a la de OMS para los tumores seminomas y no seminomas, sin embargo; divide a los teratomas en 4 tipo según el tejido asociado que presenten ³:

- **Tipo I:** teratoma con componente maligno germinal
- **Tipo II:** teratoma con componente maligno no germinal
- **Tipo III:** teratoma con componente sarcomatoide
- **Tipo IV:** teratoma con cualquier combinación anterior.

INCIDENCIA

Los TMG pueden presentarse en cualquier edad, sin embargo su incidencia se incrementa en la pubertad, la edad promedio de diagnóstico ocurre a los 29 años de edad ⁵. La mayoría de los tumores germinales en los adultos ocurre en hombres ⁴. El tipo histológico se encuentra íntimamente relacionado a la edad de presentación. Los pacientes más jóvenes suelen presentar tumores del saco vitelino y teratomas; a partir de los 10 años el seminoma representa el tumor más frecuente. En los adultos, los tumores germinales mixtos son los más frecuentes ⁶.

CUADRO CLÍNICO

Debido a su crecimiento lento e indolente, de los tumores benignos como el teratoma maduro se diagnostican de manera incidental en estudios de imagen solicitados por otra causa ⁴. Más del 90% de los tumores malignos presenta sintomatología dada por la compresión de estructuras adyacente: vía aérea, grandes vasos, corazón y el nervio frénico. Las manifestaciones clínicas más comunes incluyen: tos, dolor torácico, hemoptisis, disnea, neumonía obstructiva, pérdida de peso, fiebre. La duración promedio de los síntomas antes del diagnóstico es de aproximadamente un mes ¹. Otros hallazgos infrecuentes como ulceración, fistulización y tricoptisis han sido también descritas ⁷.

A la exploración física suelen presentar disminución de los ruidos ventilatorios, timpanismo del lado afectado, derrame pleural y síndrome de vena cava (15-20%). La exploración abdominal y genital es mandatoria para descartar la presencia de un primario gonadal. Los estigmas del síndrome de Klinefelter como ginecomastia, plenitud facial, atrofia testicular y pubertad precoz también deben de ser inspeccionados ³.

DIAGNÓSTICO

La sospecha diagnóstica de los tumores germinales primarios de mediastino deber hacerse siempre en el contexto clínico del paciente. Dentro del diagnóstico diferencial debe incluirse siempre las neoplasias del timo, los linfomas, tumores carcinoides, quistes broncogénicos ⁸. Antes de considerar el diagnóstico de TGM se deberá de descartar el origen metastásico de un primario gonadal u otro origen extra-gonadal.

Los marcadores tumorales son una estrategia importante en el abordaje de la masa mediastinal, hasta el 96% de los TMG presentará marcadores elevados. Los niveles elevados de alfa fetoproteína (AFP) y fracción beta de la hormona coriónica humana (b-HCG) suelen elevarse en los tumores germinales no seminomatosos y hasta en el 30% de los seminomas. La elevación significativa de la deshidrogenasa láctica (DHL), a pesar de no ser específica orienta a un componente seminoma. Los teratoma suelen presentar marcadores negativos ⁸.

Más del 95% presenta hallazgos anormales en la radiografía simple de tórax, usualmente ensanchamiento mediastinal ⁴. Este suele ser el método diagnóstico inicial, la correlación con métodos avanzados de imagen es siempre necesaria.

Los teratomas maduros suelen diagnosticarse de manera incidental como tumores bien delimitados, redondeados, lobulados o quísticos con áreas de calcificación central en el 25% de los casos. Por tomografía se manifiestan como masas heterogéneas con atenuaciones de tejido blando, líquido y grasa con áreas de tejido sólido. La resonancia magnética permite mejor visualización del componente grasa ⁹.

Los seminomas se manifiestan como tumoraciones lobuladas, bien delimitadas, de gran tamaño que suelen extenderse más allá de la línea media. Presenta reforzamiento a la administración de medio de contraste y pueden estar asociado a metástasis óseas, pulmonares, hepáticas y ganglionares. La RMN permite la evaluar mejor la relación del tumor con las estructuras adyacentes ⁹.

Los tumores germinales no seminomatosos se presentan como grandes tumoraciones, lobuladas con márgenes regulares o irregulares. Por TAC se presentan como áreas heterogéneas con áreas de hemorragia o necrosis, suelen presentar reforzamiento al medio de contraste.

En el contexto de un paciente joven con una tumoración en mediastino anterior y elevación de marcadores tumorales, la confirmación histológica es innecesaria y es indicación para proceder con tratamiento sistémico ¹⁰. En aquellos pacientes con marcadores negativos o en los que se sospeche etiología seminoma, la biopsia por aspiración con aguja fina o de corte suele ser suficiente para el diagnóstico ¹¹. En caso de presentar un diagnóstico no confirmatorio o no contar con el recurso, la biopsia abierta con abordaje anterior tipo Chamberlain es de utilidad ⁸.

El papel del PET-CT con FDG en el manejo de estos pacientes permanente como tema de investigación. La evaluación de residuales post inducción mayores a 3 cm en seminomas puros tiene un valor predictivo positivo del 100%. Su realización se recomienda de 4 a 12 semanas post tratamiento para evitar falsos positivos. Los algoritmos actuales recomiendan su consideración previo al tratamiento quirúrgico ¹².

ESTADIFICACION

Debido a lo raro de estas neoplasias no existe un sistema de estadificación estandarizado. En 1997, Moran y Suster propusieron su escala en base al análisis de 322 casos. Los autores dividen a la enfermedad en tres estadios en base a la extensión y estructuras afectadas ¹³.

- Etapa 1: tumor bien circunscrito con o sin afección focal a la pleura o el pericardio sin evidencia de invasión a estructuras adyacentes.
- Etapa 2: tumor confinado al mediastino con invasión macroscópica o infiltración microscópica de estructuras adyacentes.
- Etapa 3: tumor metastásico
 - 3A: metástasis intratorácicas
 - 3B: metástasis extratorácicas.

TRATAMIENTO

Debido a lo raro de estas neoplasias, la mayoría de las series publicadas en grandes centros de referencia incluyen pocos pacientes recolectados a lo largo de varias décadas. El manejo actual se basa primordialmente en la extrapolación de los estudios realizados en primarios gonadales y depende principalmente de la variedad histológica.

Desde la introducción de quimioterapia basada en platino, el pronóstico de esta enfermedad ha mejorado considerablemente. Antes de 1975, la sobrevida a largo plazo era nula, con el avenimiento del platino en los esquemas de quimioterapia se lograron tasas de sobrevida a largo plazo cercanas al 40% ². Actualmente las combinaciones con otros agentes como la bleomicina y el etopósido es el tratamiento estándar, del 70-80% de los casos presentan algún tipo de respuesta ¹⁴.

La relativa frecuencia de tumor viable en los residuales post tratamiento de inducción ha llevado a la exploración de otros esquemas de QT en primera línea. Varios grupos europeos optan por la administración de etopósido, ifosfamida y cisplatino (VIP) como esquema de primera línea con tasas de sobrevida a dos años del 68% ¹⁴. En un artículo publicado por el grupo del MD Anderson Cancer Center ¹ el uso de un esquema intensivo basado en cursos alternos de: bleomicina, vincristina, cisplatino, ciclofosfamida, adriamicina, metotrexate, etopósido y actinomicina D; ha demostrado tasas de sobrevida a 2 años superiores al 58% a costas de toxicidad importante.

Los teratomas maduros son tumores resistentes a la quimio y la radioterapia por lo que se tratan primordialmente con cirugía con tasas casi universales de curación. Sin embargo, a pesar de su histología benigna este tipo de tumores suele requerir resección de estructuras adyacentes como el pericardio, segmentos pulmonares o sacrificio del nervio frénico. En la experiencia de 14 casos tratados a lo largo de 10 años en el centro universitario de la Universidad de Kaohsiung en Taiwán, 78% fueron teratomas maduros y la cirugía fue curativa en todos los casos ¹⁵.

Los tumores seminomatosos son muy sensibles a quimio y radioterapia con tasas de respuesta completa superiores al 80% al tratamiento de inducción. Debido al gran tamaño que suelen tener estas neoplasias al diagnóstico, la mayoría reciben tratamiento de inducción seguido de cirugía cuando el residual mide más de 3 cm. La radioterapia suele reservarse para aquellos pacientes irresecables o no operables. Sin embargo, pacientes con tumores pequeños y resecables pueden ser llevados a detumorización primaria y posteriormente RT ². Las tasas de control en este tipo de tumores son excelentes son sobrevida a 5 y 10 años del 100 y 90% ¹⁶.

Los tumores no seminomatosos son los más agresivos, en su mayoría radio resistentes por lo que el tratamiento multimodal es el tratamiento de elección demostrando tasas de sobrevida a 2 años del 72% ¹. Estos tumores se tratan inicialmente con QT de inducción y posterior resección del residual en base a la

normalización de los marcadores tumorales; usualmente menos del 5% de los pacientes presentan respuesta radiológica completa y marcadores negativos ⁸. Cuando los marcadores tumorales post quimioterapia son negativos, se deberá valorar entre la vigilancia estrecha y la resección del residual; esta conducta evita resecciones innecesarias con su morbilidad asociada.

Las tasas de respuesta al tratamiento se pueden demostrar de manera objetiva por estudios de imagen y niveles de marcadores tumorales. Los pacientes con marcadores elevados posterior a QT de inducción suelen recibir tratamiento sistémico de salvamento o cirugía del residual si la enfermedad es resecable. A diferencia de los tumores gonadales en donde los esquemas de quimioterapia en segunda línea tiene tasas de respuesta de hasta el 50%, en los TGM esta suele ser pobre ¹⁰.

Para permitir la recuperación hematológica, la cirugía se indica normalmente a las 6 semanas posterior al último ciclo de quimioterapia. El abordaje más comúnmente utilizado es la estenotomía media especialmente tumores pequeños y medianos, los tumores grandes o aquellos que sobrepasan la línea media suelen abordarse por toraco-esternotomía bilateral (Clamshell) o toracotomía posterolateral ⁸.

El tratamiento de inducción suele generar necrosis tumoral extensa y es normal encontrar áreas de inflamación y fibrosis en áreas adyacentes al tumor; las áreas de tumor viable suelen tener una localización central. La presencia de marcadores positivos posterior a la inducción predice enfermedad viable por lo que el tratamiento debe ser agresivo para lograr el mejor control local. Las resecciones en bloque suelen incluir: pericardectomías, resecciones pulmonares en cuña, lobectomías, neumonectomía, resección del nervio frénico y resecciones vasculares ¹⁷. La neumotoxicidad asociada a la bleomicina hace prudente evitar la neumonectomía siempre que se posible. La mortalidad operatoria se encuentra alrededor del 4% ¹⁸.

Una de las series quirúrgicas más grandes publicadas es la de la Universidad de Indiana. Esta publicación presenta 158 pacientes con tumores no seminomatosos que fueron tratados con quimioterapia de inducción y cirugía. Las estructuras más comúnmente resecadas en bloque incluyeron el pericardio (74.1%), cuñas pulmonares (55.7%), lobectomías (31.6%), nervio frénico (31.6%), y metastasectomías pulmonares 12%. La morbilidad perioperatoria se reporta en 23% y la mortalidad en 4%, la tasa de complicaciones fue mayor en pacientes tratados con bleomicina ¹⁹.

En una serie de 29 pacientes con tumores germinales no seminomatosos tratados en Corea del Sur, se lograron tasas de resección completa en 76.2% de los pacientes. El órgano resecado en bloque más comúnmente fue el pulmón 61.9% y resecciones parciales de la vena cava 23.8%. La supervivencia a 5 años de estos pacientes fue del 63.6% en pacientes totalmente resecados contra 20% en los recados incompletos ¹⁷.

En la serie del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de 54 pacientes con tumores no seminomatosos en un periodo de 28 años, las tasas de resección completa fueron del 91%; aproximadamente 70% requirió resecciones pulmonares o del pericardio. Se evidencio tumor viable hasta en el 52.6% de los casos. Se reporta una mortalidad del 0% y morbilidad mayor del 17% ²⁰.

El análisis histopatológico del residual resecado suele incluir necrosis en 25%, teratoma en 35% y tumor germinal viable en 40% ⁸. Las tasas de recurrencia en pacientes con tumor residual viable permanecen altas a pesar de la resección completa (Lemarie et al., 1992), la mayoría de estos pacientes recibirá tratamiento sistémico adicional a base de platino ¹⁰. Las tasas de recurrencia se estiman en 18% para seminomas y 40% en no seminomatosos con tratamiento completo ².

PRONÓSTICO

En un intento por estandarizar las diferentes escalas pronósticas, el Internacional Germ Cell Cancer Consensus Group (IGCCGC) publicó en 1997 un índice pronóstico en base a 5202 pacientes ²¹. Esta escala toma en cuenta factores como el sitio primario, la presencia de enfermedad metastásica no pulmonar y los niveles de marcadores tumorales. Divide a los pacientes en pronóstico: bueno, intermedio y pobre con tasas de sobrevida a 5 años de 90%, 80% y 48% respectivamente. Según esta escala los tumores extra gonadales no seminomatosos son de mal pronóstico y los seminomatosos de pronóstico intermedio.

Varios factores pronósticos han sido descritos en pacientes post puberales con diagnóstico de tumor germinal primario del mediastino.

- **Edad:** Aquellos con menos de 30 años de edad al diagnóstico se asocian a un mejor pronóstico.
- **Histología:** los teratomas maduros se consideran un tumor benigno y por lo tanto la cirugía suele ser curativa en la mayoría de los casos. La presencia de un componente germinal maligno asociado presenta tasas de recurrencia del 25%. El seminoma puro al ser un tumor altamente radio y quimo sensible presenta sobrevida global a 5 años de más del 90%. Los tumores no seminomatosos tiene una sobrevida global del 45%. La desdiferenciación somática de estos tumores tiene invariablemente un pronóstico ominoso.
- **Enfermedad metastásica:** La presencia de enfermedad metastásica no torácica al momento del diagnóstico, sobrevida global a 2 años de 34 vs 60% ²².
- **Estatus de la resección:** Las resecciones completas posterior al tratamiento de inducción es uno de los factores pronóstico más importantes para la sobrevida global ¹⁷
- **Marcadores tumorales:** la persistencia de marcadores tumorales elevados posterior al tratamiento quirúrgico se asocia a un HR DE 4.65 para sobrevida

global ¹⁹. En la serie del MSKCC representó el predictor independiente para sobrevida más importante ²⁰.

- **Presencia de residual viable:** La presencia de necrosis completa (HR 1) o teratoma (HR 6.4) se asocia a mejor sobrevida contra tumor germinal persistente (HR 15.3) ¹⁹.

Los pacientes con tumores germinales primarios del mediastino suelen presentar neoplasias metacrónicas especialmente hematológicas como leucemias y síndromes mielodisplásicos. El tiempo medio de presentación de estas neoplasias es de 6 meses desde el diagnóstico primario ²³.

La normalización de los marcadores tumorales junto con la resección completa debe ser siempre el objetivo en el tratamiento de los tumores germinales primarios del mediastino. La localización anatómica, la relación y afección de estructuras adyacentes así como los cambios asociados al tratamiento representa un reto único para el cirujano ²⁴. El manejo de estos pacientes en el contexto multidisciplinario representa la mejor opción de tratamiento en esta neoplasia; los pacientes que no reciben cirugía dentro de su tratamiento tienen una sobrevida global a 5 años del 20% vs el 73% ²⁵.

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tumores germinales primarios del mediastino son neoplasias poco frecuentes y en general de pobre pronóstico. Su manejo se basa primordialmente en la extrapolación del manejo de sus contrapartes gonadales. Sin embargo, a pesar de ser morfológicamente idénticos el comportamiento es diferente y la mayoría de los pacientes requerirá de un manejo multidisciplinario.

Debido a lo poco frecuente de estos tumores las series publicadas disponibles son de grandes centros de tratamiento en cáncer y en su mayoría incluyen pocas decenas de pacientes. El INCAN al ser un centro de referencia nacional para los tumores germinales en general presenta un número de casos anuales considerable. Se pretende analizar la cohorte de pacientes con tumores germinales primarios del mediastino más grande publicada en el país.

3.-CONTRIBUCIÓN DEL PROYECTO AL AVANCE CIENTÍFICO

El presente estudio pretende lograr un mejor entendimiento del comportamiento biológico de los tumores mediastinales primarios del mediastino analizados en una cohorte mexicana. Se comparará contra lo publicados en grandes series internacionales: la incidencia, histologías más frecuentes, la respuesta al tratamiento, así como factores pronósticos adaptados a nuestra población.

4.-OBJETIVOS

Objetivo general: Analizar la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de México en el manejo de los tumores germinales primarios de mediastino.

Objetivos específicos:

- Analizar las características demográficas e histopatológicas de los pacientes atendidos de tumores germinales primarios de mediastino en el INCAN.
- Evaluar la sobrevida global de pacientes con diagnóstico de tumor germinal primario del mediastino atendidos en el INCAN.
- Evaluar el desenlace en pacientes tratados inicialmente con cirugía
- Evaluar el pronóstico y desenlace de pacientes tratados inicialmente con QT de inducción.
- Evaluar el manejo y pronóstico de pacientes sometidos a cirugía de residual.
- Evaluar la morbi-mortalidad de los pacientes sometidos a cirugía.

- Evaluar los factores pronósticos publicados en nuestra población
 - Tumor residual viable.
 - Niveles de los marcadores tumorales.
 - Resección completa vs incompletas.

5.-HIPÓTESIS

Los resultados en el manejo de los pacientes con diagnóstico de tumores germinales primarios del mediastino del Instituto Nacional de Cancerología son comparables con los publicados a nivel mundial, consolidando a la institución como un centro de referencia tratamiento de estas neoplasias.

6.-DISEÑO DEL ESTUDIO

Se propone un estudio analítico, transversal, observacional y retrospectivo de todos los casos de tumores germinales primarios del mediastino tratados en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2005 y 2018 que cuenten con información disponible en el sistema de expediente electrónico interno "INCANET".

7.-CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA

Debido a lo raro de esta neoplasia, se realiza un análisis de todos los pacientes con este diagnóstico tratados en el periodo propuesto en el INCAN.

8.- MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de selección

I. **Inclusión de pacientes:**

- I. Pacientes atendidos en el INCAN con diagnóstico de tumor germinal primario del mediastino que recibieron tratamiento inicial en el instituto.
 - i. Ambos géneros.
 - ii. Cualquier edad.
 - iii. Cuenten con información clínica detallada del diagnóstico y tratamiento recibido.
 - iv. Cuenten con registro de valores de laboratorio y marcadores tumores en expediente.
 - v. Cuenten con reporte de estudios de imagen.
 - vi. Cuenten con reporte operatorio en caso de ser operados.
 - vii. Cuenten con reporte final de patología.

II. **Exclusión de pacientes:**

- I. Pacientes que presenten información incompleta en el expediente.
- II. Pacientes referidos al INCAN para tratamiento de rescate.
- III. Pacientes en los que a lo largo de su evolución de haya documentado germinal primario gonadal.

III. **Eliminación de pacientes:**

- I. No aplica.

Variables

- Demográficos
 - Año de ingreso al instituto
 - Sexo
 - Edad
 - Origen
 - Asociación con síndrome de Klinefelter
- Modo de diagnóstico
 - Asintomático
 - Incidentales
 - Tiempo desde los primeros síntomas al diagnóstico.
- Síntomas:
 - Tos, dolor torácico, hemoptisis, disnea, neumonía obstructiva
 - Pérdida de peso
 - Síntomas constitucionales
 - Disfonía / Disfagia
 - Adenopatía palpable
- Exploración física
 - Estado funcional al diagnóstico
 - Síndrome de vena cava
 - Compromiso ganglionar

- Ginecomastia
- Exploración genital
- Diagnóstico por imagen
 - Por radiografía simple
 - Por TAC, RMN, PET-CT
 - Tamaño tumoral promedio al diagnóstico
 - Afección regional
 - Pulmón
 - Pericardio
 - Corazón
 - Grandes vasos
 - Ganglios regionales
 - Nervio frénico
 - Enfermedad metastásica a distancia
 - Torácica (pulmón).
 - No torácica.
- Diagnóstico histopatológico
 - Biopsia percutánea
 - BAAF
 - TRUCUT
 - Biopsia abierta
 - Mediastinoscopia
 - VATS
 - Toracotomía
 - Histología
 - Teratoma
 - Seminoma
 - Tumor no seminomatoso
 - Tumores mixtos
 - Tumor con diferenciación somática
- Presentación inicial según la clasificación de Suster y Moran.
 - Confinados
 - Localmente avanzados
 - Metastásicos
- Laboratorios
 - Niveles de marcadores tumorales al diagnóstico
 - LDH
 - AFP
 - B-HCG
- Evaluación de la función ventilatoria pretratamiento
 - Espirometría
 - Gammagrafía ventilación perfusión
- TRATAMIENTO

- CIRUGIA
 - Modalidad
 - Tratamiento del primario
 - Resección del residual
 - De la cirugía
 - Abordaje
 - Esternotomía media
 - Toracotomía posterolateral derecha
 - Toracotomía posterolateral izquierda
 - Clamshell
 - Tiempo operatorio
 - Sangrado
 - Manejo en UTI
 - Transfusiones.
 - Mortalidad perioperatoria
 - Morbilidad perioperatoria
 - Fugas aéreas
 - Neumonía
 - Taponamiento cardiaco.
 - Derrames pleurales
 - Falla ventilatoria
 - Tipo de resección
 - Completa
 - Incompleta
 - Niveles de marcadores tumorales
 - Pretratamiento
 - Post tratamiento
 - Resección del tumor mediastinal
 - Resección en bloque
 - Timo
 - Cuñas pulmonares
 - Resecciones vasculares
 - Cavidades cardiacas
 - Pericardectomía
 - Lobectomías
 - Neumonectomía
 - Nervio frénico
 - Diafragma
 - Metastasectomía pulmonar
 - Tratamiento adyuvante
 - QT
 - Esquema recibido

- RT
 - Patología de los residuales
 - Tipos de tumor
 - Porcentaje de tumor viable.
 - Respuestas completas
 - QT DE INDUCCION
 - QT PRIMERA LINEA
 - Esquema recibido
 - BOP (bleomicina, vincristina, cisplatino).
 - CISCA (cisplatino, adriamicina, ciclofosfamida)
 - BEP (bleomicina, cisplatino, etopósido)
 - VAB-6 (cisplatino, etopósido, ciclofosfamida, acintomicina D, vinblastina, bleomicina)
 - TIP (taxol, ifosfamida, platino)
 - VIP (etopósido, ifosfamida, cisplatino)
 - Ciclos
 - Valoración de la respuesta
 - Estable
 - Progresión
 - Parciales
 - Completa
 - Defunciones durante tratamiento de inducción
 - Valores de marcadores post quimioterapia
 - Residuales postquimioterapia
 - No resecables
 - Tamaño por imagen.
 - Resección de residual.
 - Efectos secundarios de la quimioterapia
 - Insuficiencia renal
 - Insuficiencia respiratoria
 - Neurotoxicidad
 - Mucositis
 - Fiebre neutropenia
 - Hipomagnesemia
 - Trombocitopenia
 - QT DE SEGUNDA LINEA / LÍNEAS ADICIONALES
 - Número de esquemas utilizados
- Pronóstico
 - Meses de seguimiento.
 - Última consulta vivo vs defunción.
 - Sobrevida global.
 - Sobrevida libre de recurrencia
 - Desarrollo de neoplasias asociadas

- Recurrencia
 - Fecha de diagnóstico de la recurrencia.
 - Tiempo de recurrencia.
 - Tipo de recurrencia
 - Tratamiento de la recurrencia
 - Cirugía
 - Radioterapia
 - Segunda línea de QT.
 - Cirugía post QT/RT.
 - Rescate con trasplante de médula ósea.
 - Tiempo de la recurrencia a la muerte
- Sobrevida
 - Sobrevida media
 - Supervivencia global a 5 años.

Análisis estadístico

Se utiliza descriptiva e inferencial.

- I. Variables continuas se presentarán se presentarán como medias, desviaciones estándar y rangos.
- II. Las variables categóricas en números absolutos y porcentajes.
- III. Se realizará prueba de Chi cuadrada para comparar proporciones de distintos grupos.
- IV. Sobrevida se expresará según el método de Kaplan Meyer
- V. La influencia un variable de un potencial factor pronóstico se analiza según el test long-rank.
- VI. Se tomarán como valores estadísticamente significativos valores de $p < 0.05$
- VII. Los intervalos de confianza se expresarán en 95%.

Debido a que se incluirán todas las histologías germinales y dado que su comportamiento biológico es distinto se realizarán análisis por separado de la siguiente manera.

- TERATOMA
 - Tratados con resección
- SEMINOMA
 - Tratados con QT de inducción
 - Tratados con QT de inducción + radioterapia
 - Tratados con QT de inducción + cirugía
- NO SEMINOMAS
 - Tratados con QT de inducción 1ra línea
 - Tratados con QT de inducción 1ra línea + otras líneas + cirugía.
 - Tratados con QT de inducción + cirugía

Herramienta estadística

- I. Se utilizará Microsoft Excel para crear la base de datos.
- II. El análisis estadístico se hará con el software MedCalc.

Financiamiento:

No requerido

Aspectos éticos:

- I. El presente protocolo fue sometido al comité de investigación del INCAN con número de registro 2019/0051.
- II. No se requiere de consentimiento informado dado el objetivo observacional de este trabajo.
- III. Se dará cumplimiento a lo estipulado por la Ley Federal de Protección de Datos Personales.

9.- RESULTADOS

PROCESO DE ANÁLISIS DE LOS DATOS

El presente protocolo recibió aprobación ante el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Cancerología el 27 de junio de 2019 quedando registrado con el número 2019/0051.

Se inicio realizando un escrutinio en el departamento de archivo clínico de todos los casos de tumor germinal primario de mediastino tratados en el Instituto Nacional de Cancerología tratados entre año 2005 y el 2018. Intencionadamente se seleccionaron únicamente pacientes que contaran con información en el sistema de expediente electrónico "INCANET". La búsqueda se limitó a los códigos CIE-10, C38 y C62. Se revisó también la base de datos de pacientes operados de cirugía torácica por tumor germinal en la subdirección de cirugía.

Se encontraron un total de 84 pacientes potenciales para análisis. Se eliminaron en total 20 pacientes: 12 pacientes por ser operados de cirugía torácica por enfermedad metastásica y no por tumor primario mediastinal; 8 pacientes por haber recibido tratamiento inicial en otra institución y haber sido referidos para tratamiento de rescate. En total se incluyeron 64 pacientes para el análisis final.

La distribución en el tiempo del número de casos tratados en el INCAN se muestra en la figura 1.



Figura 1: Distribución de casos por año

Para el registro de valores, cálculo de fórmulas, gráficas, conversiones e interpretación de resultados se utilizó Microsoft, Excel 365. Para el análisis estadístico inferencial se utilizó el software estadístico MedCalc 19.0.6.

Debido a que en el presente estudio se incluyen tres histologías con comportamientos biológico, tratamiento diferente, algunas variables se analizan en conjunto y en otras se realiza un abordaje específico por cada histología.

Para efectos de calificación, los seminomas puros se definieron como aquellos que contenían una solo histología y no elevaron marcadores tumorales. Todo paciente con elevación de marcador sin biopsia pretratamiento se clasificó como tumor no seminoma.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN:

Del total de casos analizados en esta cohorte, el 76.6% fueron tumores no seminomatosos, 14.1% seminoma puros y un 9.4% teratomas. La enfermedad se presentó en hombres en un 93.7% de los casos y 6.2% en mujeres. La edad de presentación promedio fue de 25.8 años (15-54 años). El 96.9% de los pacientes presentó algún síntoma al diagnóstico.

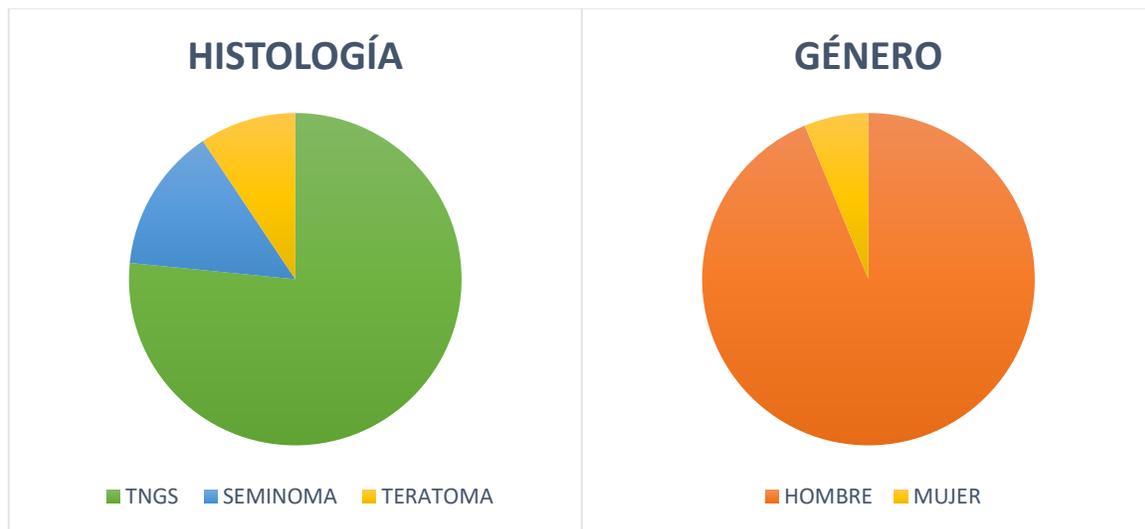


Figura 2: Distribución por tipo histológico y género

Respecto a la distribución geográfica dependiendo del origen de los pacientes se muestra en la Figura 3. Debido al área de impacto geográfico del INCAN, la mayoría de los pacientes se centraron en las regiones del centro, bajo y sureste de la república mexicana.

Los estados no representados en la población fueron excluidos del gráfico.

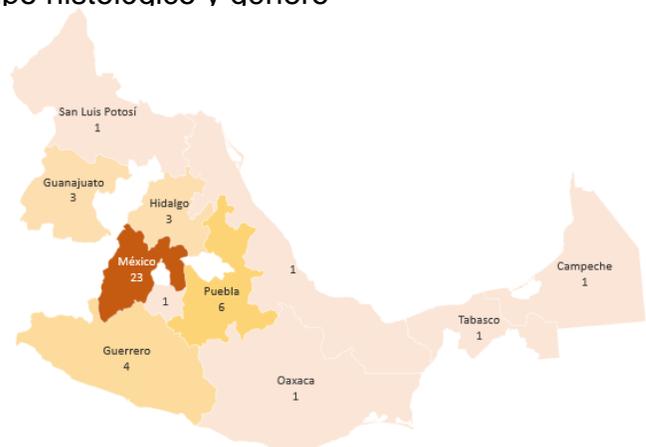


Figura 3: Distribución por entidad federativa

En la Tabla 1, se resumen las características clínicas de la población divididas por estirpe histológica.

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS POR HISTOLOGÍA

CARACTERÍSTICA	NO SEMINOMATOSO		SEMINOMA PURO		TERATOMA	
	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%
GÉNERO						
Hombre	49	100%	9	100%	2	33.3%
Mujer					4	66.7%
EDAD						
Promedio	25.6 (15-54 años)		26 (21-40 años)		22.6 (17-38 años)	
<25 años	29	59.2%	2	22.2%	5	83.3%
>25 años	20	40.8%	7	77.8%	1	16.7%
IMC PROMEDIO	24.9 kg/m ² (16.4 – 33.7)		24.2 kg/m ² (20.7 – 28.9)		22.1 kg/m ² (17.3 – 25.7)	
PRESENTACIÓN						
Sintomáticos	48	98%	9	100%	5	83.3%
Tiempo promedio de síntomas	2 meses		3.6 meses		3.1 meses	
Dolor torácico	25	51%	4	44.4%	4	66.7%
Tos	30	61.2%	1	11.1%	3	50%
Disnea	32	65.3%	5	55.6%	2	33.3%
Pérdida de peso	1	36.7%	3	33.3%	3	50%
Fiebre	13	26.5%	1	11.1%	1	16.7%
Disfonía	1	2%	1	11.1%	0	
Disfagia	5	10.4%	1	11.1%	0	
Hemoptisis	6	12.2%	0		0	
Derrame pleural	8	16.3%	1	11.1%	0	
Adenopatías	2	4.1%	2	22.2%	2	33.3%
EXPLORACIÓN FÍSICA						
Karnofsky	MEDIANA 90%		MEDIANA 90%		MEDIANA 90%	
ECOG	MEDIANA 1		MEDIANA 1		MEDIANA 1	
Sx. Klinefelter	1	2%	0		0	
Sx. vena cava superior	17	34.7%	7	77.8%	1	16.7%
Adenopatía palpable	1	2%	1	11.1%	0	

La población estudiada se encontró representada por hombres jóvenes con una edad promedio alrededor de los 25 años en todas las histologías. Únicamente en el grupo teratoma se presentaron pacientes de sexo femenino en un 66.7%.

En todos los grupos la gran mayoría de los pacientes presentaron síntomas al diagnóstico con un promedio global de dos meses antes del diagnóstico. Los síntomas más frecuentes fueron tos, dolor torácico, disnea y pérdida de peso. Los pacientes con seminoma puro y teratoma tuvieron mayor frecuencia en la presentación de adenopatías.

La mayoría de la población de presentó buen estado funcional al diagnóstico con medianas de ECOG 1 y Karnofsky 90%. El síndrome de vena cava de presentó en 40% de los pacientes siendo más frecuentes en el grupo seminoma. Únicamente un paciente del grupo no seminoma presentó estigmas sospechosos de síndrome de Klinefelter, sin embargo, no se cuenta con confirmación genética del mismo.

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD:

En la Tabla 2, se resumen las variables en el diagnóstico inicial de los pacientes divididos por histología. En todos los pacientes fue posible recabar los valores de los marcadores tumorales pretratamiento, así como la información de al menos un estudio de imagen. Para este análisis se consideraron niveles normales de AFP menos de 10 ng/mL y de B-HCG de 0 ng/mL.

TABLA 2: DIAGNÓSTICO INICIAL

CARACTERÍSTICA	NO SEMINOMATOSO		SEMINOMA PURO		TERATOMA	
	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%
CUALQUIER MARCADOR TUMORAL						
Elevados	48	98%	5	55.6%	0	
Negativos	1	2%	4	44.4%	6	
AFP o b-HCG (+)	18	36.7%	4	44.4%	0	
AFP + b-HCG (+)	31	63.3%	1	11.1%	0	
NIVELES AFP						
Normal	4	8.2%	8	88.9%	6	
21-100 ng/ml	3	6.1%	1	11.1%	0	
101-1000 ng/ml	6	12.2%	0		0	
1001-10000 ng/ml	18	36.7%	0		0	
>10000 ng/ml	18	36.7%	0		0	
Promedio	20700 (3.3 – 157882)		9.5 (1.24 – 67)			
NIVELES DE b-HCG						
Normal	16	32.7%	4	44.4%	6	
2-100 ng/ml	18	36.7%	4	44.4%	0	
101-1000 ng/ml	9	18.4%	0		0	
1001-10000 ng/ml	5	10.2%	1	11.1%	0	
>10000 ng/ml	1	2%	0		0	
Promedio	830 (0 – 23528)					
NIVELES DE LDH						
Promedio	555 (120-7528)		461 (132 – 1221)		134 (0 -336)	
IMAGEN INICIAL						
RX TÓRAX	27	55.1%	6	66.7%	4	66.7%
TAC	49	100%	9	100%	5	83.3%
RMN / PET-CT	0		1	11.1%	1	16.7%
ECOTT	2	4.1%	0		1	16.7%
TAMAÑO TUMOR						
Promedio	17 CM (6.7 – 36)		10 CM (3-30)		16.2 CM (6.2-40)	
PRESENTACIÓN AL DIAGNÓSTICO						
Localizado	24	49%	4	44.4%	2	33.3%
Afección regional	20	40.8%	3	33.3%	4	66.7%

Metástasis torácicas	5	10.2%	1	11.1%	0	
Metástasis extratorácicas	0		1	11.1%	0	
BIOPSIA INICIAL						
Sin biopsia	28	57.1%	3	33.3%	1	16.7%
BAAF	1	2%	1	12.5%	2	33.3%
Aguja de corte	14	28.6%	5	20%	4	66.7%
Quirúrgica	7	14.3%	2	40%	1	16.7%
REPORTE BIOPSIA						
Teratoma	2	9.1%			5	100%
Seminoma	6	27.3%	6	100%		
Senos endodérmicos	9	40.9%				
Mixto	5	22.7%				

Hasta el 98% de los pacientes con tumor no seminomatosos presentaron elevación de algún marcador tumoral más comúnmente AFP; el 63.3% presentó elevación tanto de AFP como b-HCG. Los niveles promedios de AFP fueron de 20700 y de b-HCG 830.

En el caso de los seminomas puros únicamente un paciente presentó elevación simultánea de AFP y b-HCG. Los niveles de HCG se elevaron en 44% de los casos y en su mayoría se relacionó a estadios avanzados de la enfermedad. Ninguno de los pacientes con teratoma presento elevación de marcadores.

El 98.4% de los pacientes fueron valorados por tomografía dentro del INCAN y más de la mitad de los pacientes se les había realizado estudios de radiología simple previo a su ingreso al instituto. En una minoría de pacientes se realizaron otros estudios de extensión, PET-CT en dos casos por sospecha inicial de linfoma y ecocardiografía transtorácica ante la sospecha de afección cardiaca.

El tamaño tumoral promedio fue alrededor de 15 cm con una tendencia a tumores de mayores dimensiones en el grupo no seminoma. Analizando la población con la escala de Moran-Suster para tumores germinales del mediastino; en el grupo no seminoma y no seminoma el 90% se presentó en etapas I-II; en el caso de los teratomas hasta un 66% presentó afección regional.

Solamente 6 pacientes (9.4%) de toda la cohorte presentaron enfermedad metastásica al diagnóstico. De estos, 5 pacientes del grupo no seminoma presentó enfermedad metastásica torácica y 1 paciente del grupo seminoma presentó metástasis extratorácicas (hígado, cerebro y hueso) de manera inicial.

Del total de pacientes 50% de los pacientes iniciaron tratamiento sin la necesidad de una biopsia. Gracias a la utilidad de los marcadores tumorales el 57% de los tumores no seminomas se trataron sin biopsia inicial. La biopsia pretratamiento su solicita en la mayoría de los tumores seminoma 67% y teratoma 84%. En su mayoría estas biopsias pudieron realizarse de manera no invasiva por

aguja de corte o BAAF. Las 10 biopsias quirúrgicas reportadas en esta serie fueron realizadas fuera del INCAN y sirvieron como material para revisión de patología.

Los tumores no seminotamosos que se sometieron a biopsia fueron reportados como se muestra en la Figura 4. En su mayoría tumores de senos endodérmicos y mixtos. Ocho pacientes fueron reportados como teratoma o seminoma posiblemente por errores en muestreo, debido a la elevación concomitante de marcadores se clasificaron y fueron tratados como TGNS.

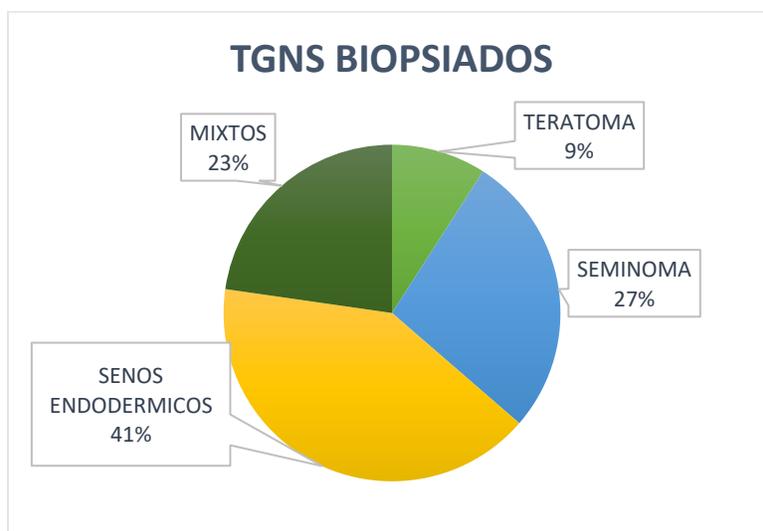


Figura 4: TGNS con biopsia pretratamiento

ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO

El tratamiento primario fue diferente dependiendo del grupo histológico los 6 pacientes diagnosticados con teratoma fueron tratados de manera quirúrgica de manera inicial con excelentes resultados a largo plazo.

En el caso de los seminomas y tumores no seminomatosos la estrategia inicial en todos los casos fue quimioterapia como terapia inicial. Se utilizaron varios esquemas de tratamiento siendo el BEP o EP los más comúnmente utilizados en un promedio de 4 ciclos previo a la valoración de la respuesta. En aquellos pacientes en los que existió persistencia de los marcadores tumorales se optó por continuar con tratamiento sistémico adicional. Aquellos pacientes con respuesta a marcadores y tumor residual se llevaron a cirugía. Los resultados de las terapias iniciales se resumen en la tabla 3.

TABLA 3: EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO INICIAL

TUMORES NO SEMINOMATOSOS

SECUENCIA DE TRATAMIENTO	TOTAL	RESPUESTA COMPLETA / RESECCIÓN COMPLETA	RESPUESTA PARCIAL / RESECCIÓN PARCIAL
QUIMIOTERAPIA PRIMERA LINEA			
BEP	19	16 (38.8%)	3 (6.1%)
EP	3	2 (4.1%)	1 (2%)
QUIMIOTERAPIA DOS LINEAS			
BEP + VelP	1	1 (2%)	0
BEP + TIP	13	6 (12.2%)	7 (14.3%)
EP + TIP	5	3 (6.1%)	2 (4.1%)
CDDP + BEP	1	1 (2%)	0
QUIMIOTERAPIA TRES LINEAS			
CDDP + TIP + CISCA	1	0	1 (2%)
EP + TIP + ETOPOSIDO	1	0	1 (2%)
BEP + TIP + CISCA	1	0	1 (2%)
BEP + TIP + GEMOX	1	0	1 (2%)
QUIMIOTERAPIA CUATRO LINEAS			
BEP + TIP + CISCA + GEMOX	1	0	1 (2%)
QUIMIOTERAPIA + RT			
BEP + RT	2	1 (2%)	1 (2%)
TUMORES SEMINOMATOSOS			
SECUENCIA DE TRATAMIENTO	TOTAL	RESPUESTA COMPLETA / RESECCIÓN COMPLETA	RESPUESTA PARCIAL / RESECCIÓN PARCIAL
QUIMIOTERAPIA PRIMERA LINEA			
BEP	3	2 (22.1%)	1 (11.1%)
BEP + RT	2	1 (11.1%)	1 (11.1%)
EP	1	1 (11.1%)	0
EP + RT	2	2 (22.1%)	0
QUIMIOTERAPIA DOS LINEAS			
EP + TIP	1	1 (11.1%)	0

Se consideró como respuestas completas al tratamiento inicial aquellos pacientes en los que se hubiera logrado negativización de marcadores, respuesta por imagen y aquellos en los que el residual su pudo reseca de manera completa; consiguiendo un periodo libre de enfermedad.

En el caso de los tumores no seminomatosos el tratamiento más efectivo ocurrió en aquellos pacientes con respuestas a la QT de primera línea en los que se pudo lograr resección R0 en un 42.9%. La efectividad disminuyó al 22% en aquellos pacientes que requirieron de esquemas de 2da línea. Dos pacientes presentaron enfermedad no resecable posterior a una línea de tratamiento y se

intentó consolidación con radioterapia siendo efectiva en 1 caso. Ningún paciente en tercera o cuarta línea tuvo periodo libre de enfermedad.

Los pacientes con tumores seminomatosos se consiguió completar tratamiento inicial en un 77.8%. Seis pacientes respondieron de manera adecuada al tratamiento de inducción (1ra o 2da línea) y se logró resección completa. Tres pacientes fueron consolidados de manera adecuada con radioterapia con dosis promedio de 36 Gy. Del total de pacientes sólo 22.2% fracasó al tratamiento inicial.

Debido a las diferencias que existen entre los tratamientos para cada grupo histológico y dado que los tumores no seminomatosos se encuentran representados en mayor proporción, se decidió realizar un análisis por subgrupo.

TUMORES GERMINALES NO SEMINOMATOSOS

De los 49 pacientes analizados en esta cohorte, todo recibieron tratamiento inicial con quimioterapia. El esquema de primera línea más utilizado en este grupo fue BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino) en 77.5% de los casos seguido de EP (etopósido, platino) en 14.2% y únicamente cisplatino en 4%; el número de ciclos promedio fue de 3.6 previo a la valoración de la respuesta.

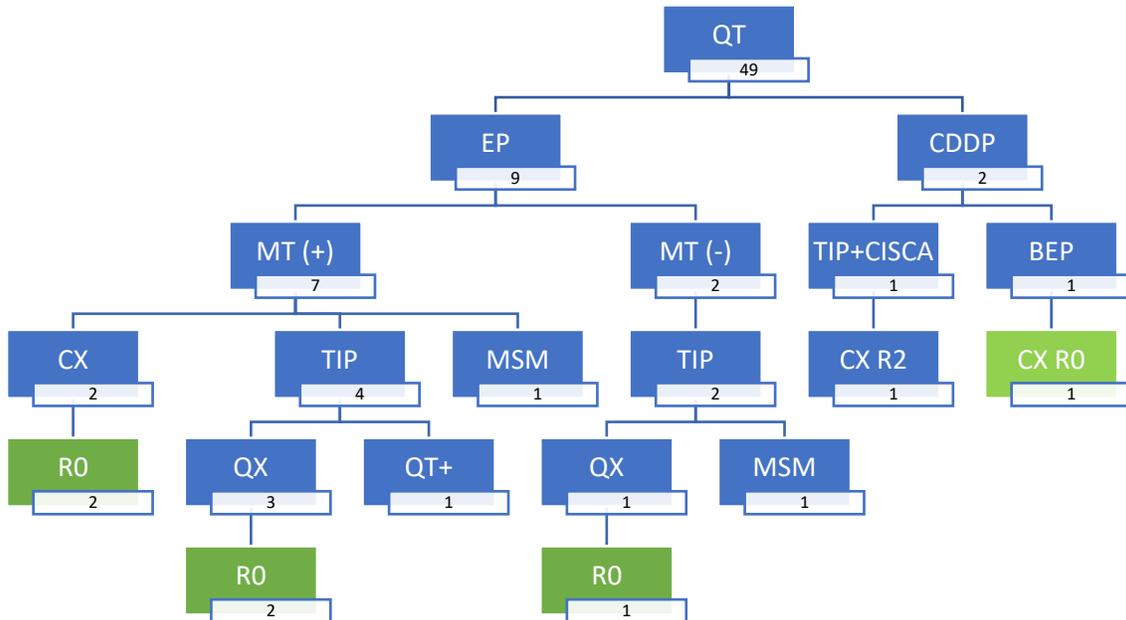
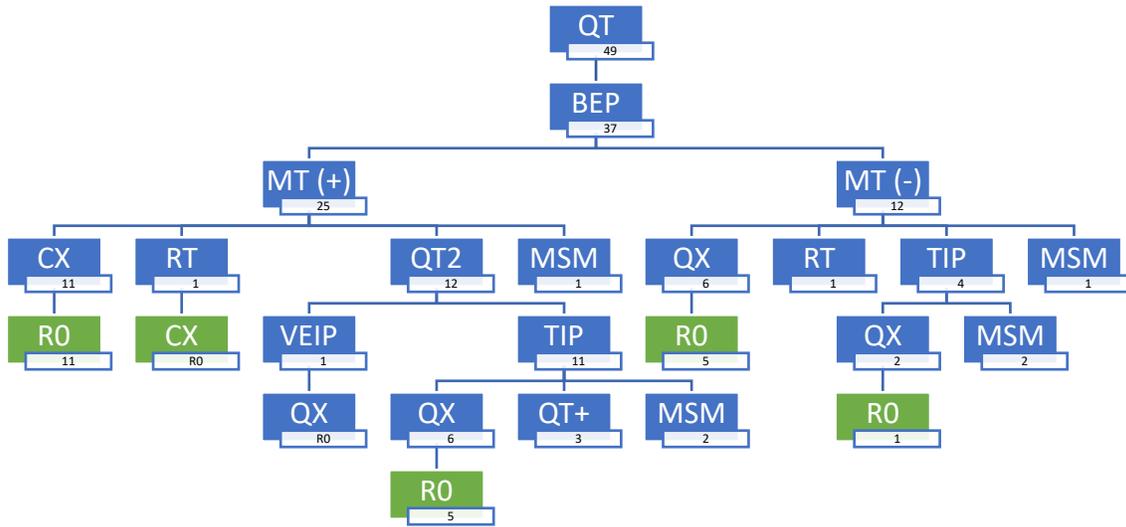
De los pacientes tratados con esquema de primera línea se logró negativización de los marcadores tumorales en 29.8% (14) de los casos. El 57.1% de estas respuestas bioquímicas se consiguió con esquema BEP; el 93% fueron llevados a cirugía de residual y 1 paciente considerado no resecable se consolidó con RT con adecuada respuesta.

A pesar de la negativización de marcadores, 6 pacientes persistieron con enfermedad no resecable por imagen y se optó por recibir esquema de 2da línea con TIP (paclitaxel, ifosfamida, cisplatino), en la mitad de estos pacientes se intentó cirugía del residual consiguiendo resecciones completas.

En los pacientes en los que no se presentó la negativización de marcadores, 13 fueron llevados a cirugía del residual como tratamiento primario con resecciones completas en todos los pacientes. El resto de los pacientes fueron sometidos a tratamiento sistémicos de 2da o más líneas en donde la mayoría presentó respuesta parciales y solamente 10 pacientes pudieron ser candidatos a tratamiento quirúrgico de rescate.

Los tratamientos recibidos se resumen en la figura 5. Las respuestas adversas al tratamiento y las muertes durante QT se engloban como MSM (mejor soporte médico). En el anexo 1 se incluyen características clínicas, del tratamiento y pronóstico de cada uno de los pacientes en extenso.

Figura 5: Tratamiento recibido, pacientes con TGNS



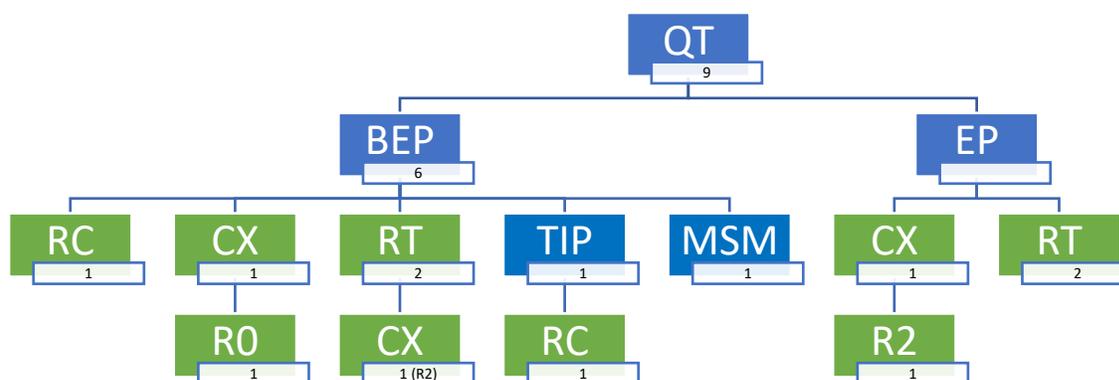
TUMORES GERMINALES SEMINOMATOSOS

Los 9 pacientes tratados como seminomas puros, todo recibieron tratamiento sistémico como tratamiento primario. El esquema más utilizado fue BEP en un 67% y EP en el resto; el promedio de ciclos recibido fue de 4. El 55.5% de los pacientes presentaron respuestas bioquímicas completas o residuales no funcionales por PET-CT por lo que se dejaron en vigilancia. Dada a la radiosensibilidad de estos

tumores, 3 pacientes con tumores residuales no resecables se consolidaron con radioterapia en un promedio de 40 GY con respuesta favorable. Un caso persistió a la RT y fue llevado a cirugía de rescate con progresión al corto plazo. Únicamente un paciente fue llevado a cirugía de residual. Un paciente de este grupo presentó respuesta completa posterior al tratamiento con QT.

Los tratamientos recibidos se resumen en la figura 6. Las respuestas adversas al tratamiento y las muertes durante QT se engloban como MSM (mejor soporte médico). En el anexo 2 se incluyen características clínicas, del tratamiento y pronóstico de cada uno de los pacientes en extenso.

Figura 6: Tratamiento recibido, pacientes con tumor seminoma



TERATOMAS

De los 6 pacientes tratados por teratoma primario de mediastino. Todos se trataron por biopsia preoperatoria en 5 de los casos y uno por sospecha radiológica. Todos los casos se llevaron a tratamiento quirúrgico inicial logrando resección R0 en un 83% de los casos.

TOXICIDAD AL TRATAMIENTO SISTÉMICO

Como uno de los objetivos secundarios de este estudio, se analizó la toxicidad al tratamiento sistémico de los 58 pacientes tratados inicialmente con quimioterapia. La toxicidad hematológica y gastrointestinal se presentaron en mayor proporción en nuestra serie. Los resultados se resumen en la tabla 4.

El 24.1% de los pacientes requirieron algún tipo de internamiento por complicaciones asociadas al tratamiento, principalmente fiebre neutropénica. Seis pacientes presentaron insuficiencia renal durante el tratamiento. Se reportaron tres

muerres asociadas al tratamiento, una por insuficiencia respiratoria y dos por choque séptico.

TABLA 4: TOXICIDAD ASOCIADA AL TRATAMIENTO SISTÉMICO

TOXICIDAD	FRECUENCIA
Astenia / Fatiga	42 (72.4%)
Trombocitopenia	42 (72.4%)
Mucositis	40 (68.9%)
Anemia	37 (63.7%)
Fiebre neutropenia	37 (63.7%)
Diarrea	33 (56.8%)
Nauseas	29 (50%)
Internamiento por toxicidad	14 (24.1%)
Insuficiencia renal	6 (10.3%)
Insuficiencia respiratoria	3 (5.2%)
Muerte asociada a QT	3 (5.2%)

ANÁLISIS DE PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

La cirugía se indicó en pacientes en los que se normalizaron los marcadores o en aquellos en los que se presentó masa residual en la tomografía de seguimiento. En el total de la cohorte se realizaron un total de 43 procedimientos quirúrgicos (67.1%). Dependiendo de la indicación del procedimiento quirúrgico se dividieron de la siguiente manera:

- Cirugía primaria: aquella que se realizó como tratamiento inicial. En esta serie únicamente los pacientes con diagnóstico de TERATOMA entraron en este grupo.
- Cirugía del residual: aquellos en los que se realizó cirugía de tumor residual posterior al primer esquema de quimioterapia.
- Cirugía de rescate: aquellos en los que se realizó cirugía posterior a tratamiento sistémico de 2da o más líneas.

La distribución por indicación de las cirugías y sus análisis por variables se presentan en las tablas 5 y 6.

TABLA 5: DISTRIBUCIÓN DE CIRUGÍA POR INDICACIÓN

	PRIMARIA	RESIDUAL	RESCATE	TOTAL
TERATOMA	5	0	0	5 (11.6%)
SEMINOMA	0	1	2	3 (7.6%)
TGNS	0	17	18	35 (81.4%)
	5 (11.6%)	20 (46.5%)	18 (41.9%)	43

En general, se logró resección completa en 81.3% de los casos en los casos llevado a cirugía. Las tasas de irreseccabilidad por histología fue: 1/5 teratoma, 2/3

seminoma y 5/35 TGNS; todos estos casos por afección a grandes vasos o cavidades cardiacas. El 80.3% se resecó por esternotomía media o toracotomía posterolateral. Respecto a la extensión de la resección; el 74.2% requirió resección en bloque del tumor residual junto a estructuras afectas. Las estructuras más resecadas junto con el tumor fueron el pericardio y el 57% de los casos requirieron algún tipo de resección de parénquima pulmonar principalmente resecciones en cuña; 6 pacientes con TGNS requirieron neumonectomías y únicamente 1 paciente realizó resección parcial de aurícula derecha.

TABLA 6: ANÁLISIS DE PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

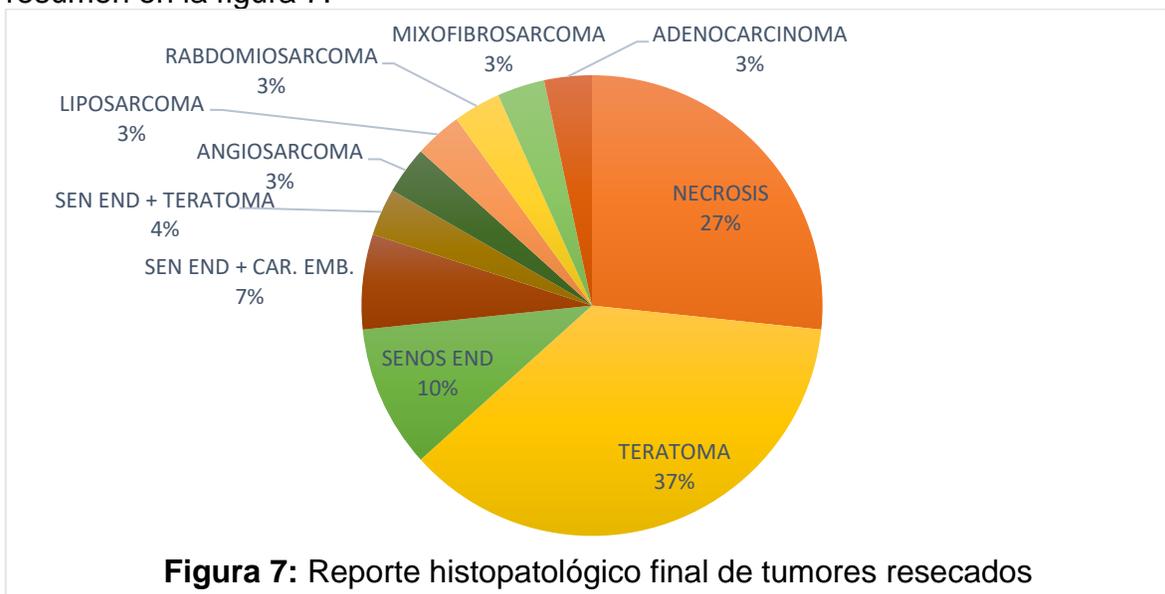
	TERATOMA	SEMINOMA	TGNS	TOTAL / %
TOTAL, DE PROCEDIMIENTOS	5	3	35	43
ABORDAJE				
Esternotomía	2	1	15	41.8%
TPLD	1	2	7	20.9%
TPLI	1	0	8	20.9%
Hemi-clamshell	0	0	1	2.3%
Clamshell	1	0	4	11.6%
TIPO RESECCIÓN				
COMPLETA (R0)	4	1	30	81.3%
IRRESECABLES (R2)	1	2	5	11.6%
EXTENSIÓN DE LA RESECCIÓN				
Simple	2	0	7	25.7%
En bloque	2	1	23	74.2%
ESTRUCTURAS RESECADAS				
Pericardio	3	0	14	48.5%
Cuña pulmonar	0	1	7	22.8%
Lobectomía	2	0	4	17.1%
Neumonectomía	0	0	6	17.1%
Resección nervio frénico	0	0	3	8.5%
Resección vascular	0	1	1	5.7%
Metastasectomía pulmonar	0	0	2	5.7%
Timo	0	0	1	2.8%
Resección cardiaca	0	0	1	2.8%
Resección diafragmática	0	0	1	2.8%
TIEMPO QX PROMEDIO	300 min	168 min	240 min	240 min
SANGRADO PROMEDIO	800 cc	350 cc	887 cc	875 cc
REQUERIMIENTO UTI	1	1	12	32.6%
DIAS PROMEDIO EN UTI	0	3 días	2.2 días	
DIAS PROMEDIO CON SEP	5 días	4.6 días	5.2 días	5.1 días
DÍAS ESTANCIA HOSPITALARIA	6 días	7 días	8.4 días	8.2 días
REPORTE DE PATOLOGÍA	30 pacientes resecados			
Necrosis	1	1	8	10 (23.3%)
Teratoma	4	0	11	14 (32.6%)

Germinal viable				
Senos endodérmicos	0	0	3	3 (7%)
Tumor germinal mixto	0	0	3	3 (7%)
Transformación somática	0	0	5	5 (11.6%)
TAMAÑO TUMORAL PROMEDIO	9.5 cm	5 cm	13.4 cm	
MORBILIDAD	25.5% general de la cohorte			
Infecciosos	1	1	3	5 (11.6%)
Colecciones	0	0	2	2 (4.7%)
Re-operación	0	0	4	4 (9.3%)
MORTALIDAD	0	0	3	3 (7.0%)
PERIOPERATORIA				

El tiempo quirúrgico promedio rondó alrededor de los 240 minutos con un sangrado promedio de 875 cc. El 33% de los pacientes operados requirió manejo postquirúrgico en la unidad de terapia intensiva con una estancia promedio de 2.5 días. El tiempo promedio en retiro de la sonda endo-pleural fue de 5.1 días y la estancia hospitalaria de 8.2 días.

Se reportaron 3 (7%) muertes perioperatorias, todas ellas por insuficiencia respiratorias y dos de ellas en pacientes sometidos a neumonectomía. El 25.5% de la población presentó algún tipo de morbilidad, en su mayoría efectos infecciosos como sepsis o neumonía. La tasa de reoperaciones fue del 9.3% (4 casos), dos ellos por sangrado y dos por colecciones.

De los 35 pacientes en los que se logró resección tumoral completa, se analizaron los reportes de patología. En el caso de los TGNS, 55.9% presentó residual benigno (teratoma, necrosis) y el 25.6% tumor viable; 5 pacientes (11.6%) presentaron transformación somática: angiosarcoma, liposarcoma, rabdomiosarcoma, mixofibrosarcoma y adenocarcinoma. Estos hallazgos se resumen en la figura 7.



En general, el seguimiento de los pacientes en los que se logró tratamiento con respuesta o resección completa, fueron seguidos cada 3 meses con marcadores tumorales y estudios de imagen por el primer año, cada 4 meses por el segundo y año y cada 6 meses posteriormente.

Se analizó la correlación de marcadores tumorales preoperatorios de los 30 pacientes con TGNS en los que se contó con reporte histopatológico del residual (TABLA 7). La presencia de marcadores negativos se correlacionó en un 78% con residual benigno, sin embargo, dos pacientes de este grupo presentaron transformación somática. Por otro lado, el 57% de los pacientes con marcadores positivos presentó residual benigno en el RHP.

TABLA 7: CORRELACIÓN DE MT PREQUIRÚRGICOS Y RHP FINAL

	NECROSIS	TERATOMA	GERMINAL	SOMATICO
MT (-)	2	5	0	2
MT (+)	6	6	6	3

RECURRENCIAS Y SEGUNDAS NEOPLASIAS

No se reportaron recurrencias en los pacientes tratados por seminoma o teratoma. En los TGNS, se reportaron 5 recurrencias, la mediana de recurrencia fue de 2.5 meses y el desenlace en todos los casos fue fatal. Un paciente presentó un segundo primario germinal a nivel testicular a los 28 meses de seguimiento y fue tratado con orquiectomía radical con resultado a largo plazo favorable.

TABLA 8: RECURRENCIAS Y 2DAS NEOPLASIAS, TGNS

EDAD	QT	CX	RHP	TIPO	PLE	STATUS / SG
27	CDDP X2 + BEP X2	R0	TERAT	DISTANCIA	1 M	MUERTO / 31 M
24	BEP X4 + TIP X3	R0	GERM	LOCAL	2 M	MUERTO / 37 M
54	BEP X4	R0	SOMAT	DISTANCIA	8 M	MUERTO / 28 M
20	BEP X4	R0	NECRO	DISTANCIA	3 M	MUERTO / 10 M
39	BEP X4	R0	NECRO	2DO PRIM	45 M	VIVO / 73 M

ANÁLISIS DE SOBREVIDA

La sobrevida global promedio de toda la población analizada fue de 86.5 meses con un intervalo de confianza del 95% de 70.9-116 meses. La sobrevida global media del grupo teratoma fue de 117.5 meses (IC 95% 77.2-157.7) y del grupo seminoma de 93.5 meses (IC 95% 70.9-116) en estos dos grupos no se logró mediana de sobrevida. En el caso de los TGNS, se obtuvo una sobrevida media de 72.3 meses (IC 95% 50.3-94.0). La sobrevida a dos años para los TGNS fue del

56.5%. La diferencia entre sobrevividas de cada uno de los grupos fue evaluada con la prueba log-rank obteniendo un resultado de $p:0.06$. Los pacientes con TGNS presentaron un HR 2.6 de morir por la enfermedad en comparación con las otras histologías (FIGURA 8).

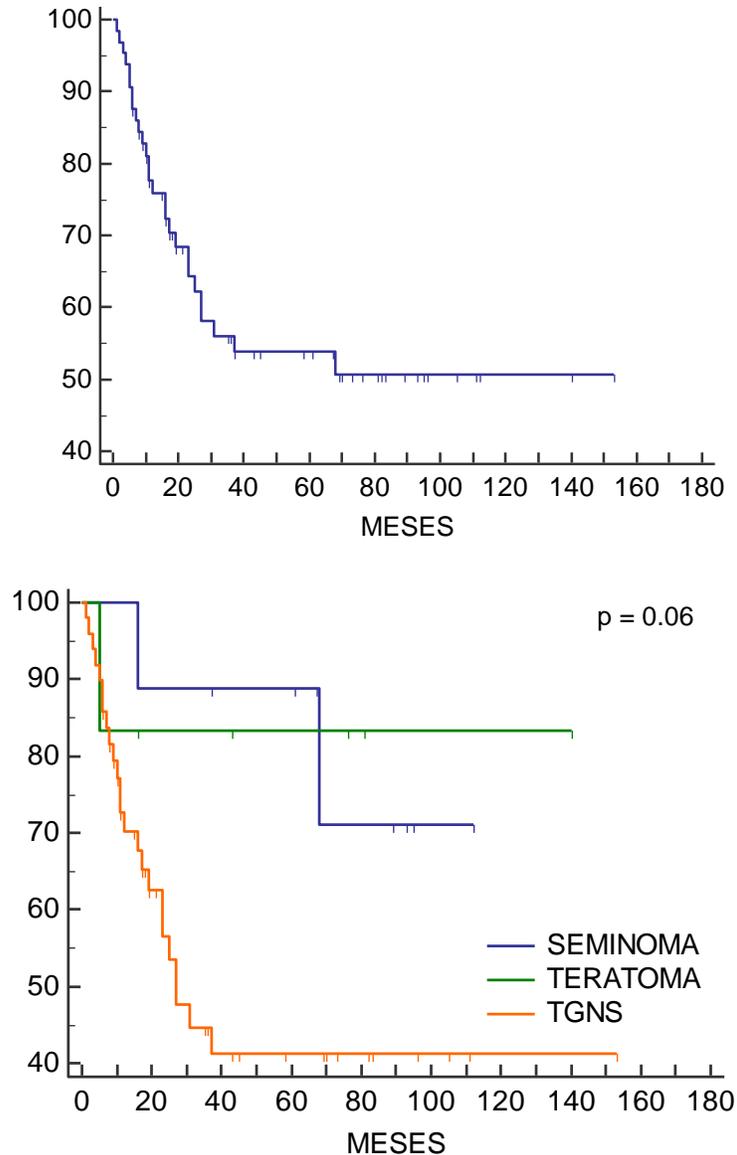


Figura 8: Sobrevida global y por tipo histológico

Respecto al papel de la de la edad al diagnóstico se dividió a la población de manera arbitraria en 30 años o menos y más de 30 años al momento del diagnóstico. La sobrevida media del grupo ≤ 30 años fue de 88.3% y de 65.7% en los mayores a 30 años. No se encontró significancia estadística ($p=0.82$).

Respecto a la secuencia del tratamiento en la cohorte, se analizó la sobrevida global dependiendo el esquema de tratamiento recibido. La mejor sobrevida fue de 121.5 meses en aquellos tratados exclusivamente con cirugía; estos representados

exclusivamente por los TERATOMAS. En cuando a los pacientes tratados con terapia multimodal, la mejor sobrevida (95 meses) se obtuvo en pacientes tratados con QT de primera línea seguidos por RT que representa a la mayoría de los SEMINOMA. Los pacientes tratados con QT de primera línea seguidos de cirugía del residual presentaron una sobrevida global media de 88.3 meses. Los pacientes tratados con más de una línea de tratamiento y aquellos que únicamente recibieron quimioterapia presentaron disminución gradual en la sobrevida. Esta proporción fue estadísticamente significativa con una $p=0.002$ (FIGURA 9).

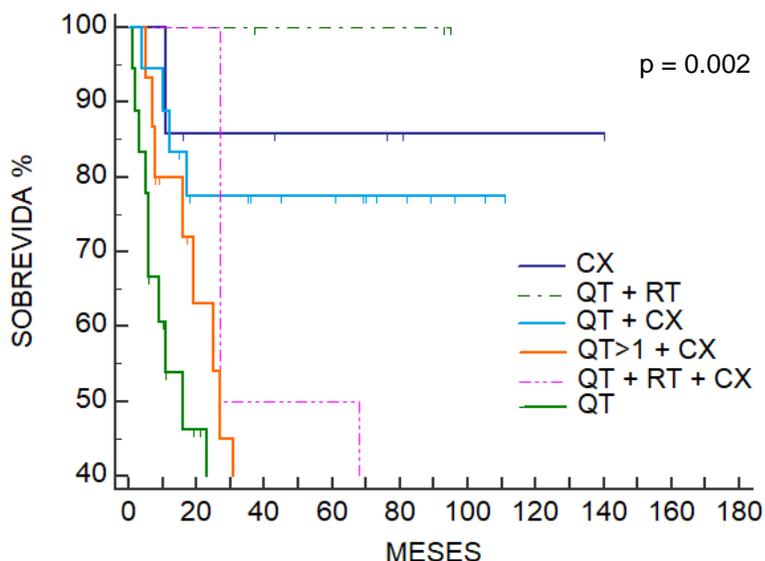


Figura 9: Sobrevida global y secuencia de tratamiento

TABLA 9: SOBREVIDA GLOBAL DE COHORTE

VARIABLE	SM	VIVOS / %	SIGNIFICANCIA (p)
GENERO			
Hombre	81 meses	4/100%	0.08
Mujer	140 meses	33 / 55%	
GRUPO DE EDAD			
≤ 30 años	88.3 meses	26 / 57.7%	0.82
> 30 años	65.7 meses	11 / 57.8%	
HISTOLOGIA			
TERATOMA	117.5 meses	7/ 83%	0.067
SEMINOMA	93.5 meses	5/ 77.7%	
NO SEMINOMA	72.3 meses	25/51%	
MODALIDAD DE TX			
SÓLO QX	121.5 meses	6 / 85.7%	0.002
QT + RT	95 meses	4 / 100%	
QT IND + QX	88.3 meses	14 / 77.8%	
QT >1 LÍNEA + QX	56.4 meses	6 / 40%	
QT + RT + QX	47.5 meses	0	
SOLO QT	34.9 meses	7 /38.8%	

Debido a que la mayor parte de la muestra analizada se encuentra representada por TNGS, los cuales comparten características no presentes en otras histologías se realizó un análisis incluyendo sólo a este grupo de 49 pacientes. Estos resultados se resumen en la Tabla 10.

TABLA 10: SOBREVIDA GLOBAL TNGS

VARIABLE	SOBREVIDA MEDIA	VIVOS / %	SIGNIFICANCIA (p)
GRUPO DE EDAD			
≤ 30 años	79.6 meses	20 / 54%	0.55
> 30 años	43.9 meses	6 / 50%	
MT AL DIAGNOSTICO			
1 MT (+)	79.2 meses	16 / 51.6%	0.54
2 MT (-)	51.2 meses	10 / 55.5%	
AFP PRE-TX			
>10000 ng/mL	61.1 meses	17 / 54.8%	0.40
<10000 ng/mL	60.0 meses	9 / 50%	
B-HCG PRE-TX			
>1000 ng/MI	18.9 meses	23 / 53.4%	0.38
<1000 ng/mL	76.2 meses	3 / 50%	
EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD			
Localizado	70.2 meses	12 / 60%	0.33
Localmente avanzado	66.5 meses	12 / 50%	
Metastásico	12.8 meses	2 / 40%	
TAMAÑO PRE-TX			
>10 CM	79.6 meses	25 / 56.8%	0.38
<10 CM	28.4 meses	1 / 20 %	
MODALIDAD DE TX			
QT IND + QX	82.7 meses	13 / 72.2%	0.01
QT >1 LÍNEA + QX	56.1 meses	6 / 40%	
QT + RT ± QX	7 meses	1 / 50%	
SOLO QT	4.5 meses	6 / 42.8%	
MT POST QT			
Normales	45.7 meses	6 / 54.5%	0.75
Elevados	89.5 meses	14 / 58.3%	
AFP post QT			
Normal	97.8 meses	12 / 63.1%	0.69
21-100	58.9 meses	4 / 57.1%	
101-1000	29.6 meses	2 / 50 %	
1000-10000	24.8 meses	2 / 40%	
B-HCG post QT			
Negativa	91 meses	17 / 58.6%	0.18
Elevada	26.9 meses	3 / 50%	

ESCENARIO QX			
Residual	82.7 meses	13 / 72.2%	0.03
Rescate	53 meses	7 / 41.1%	
RESECADOS			
R0	92 meses	18 / 60%	0.04
R1 - Irresecables	22.1 meses	3 / 42.8%	
No resecados	14 meses	5 / 41.6%	
EXT. DE RESECCIÓN			
Simple	71.8 meses	5 / 71.4%	0.4
Bloque	86.7 meses	13 / 56.5%	
RESEC. PULMONAR			
No realizada	57 meses	7 / 53.8%	0.45
Cuña	114 meses	5 / 71.4%	
Lobectomía	88 meses	3 / 75%	
Neumonectomía	36.8 meses	3 / 50%	
RHP RESIDUAL			
Necrosis	135 meses	7 / 87.5%	<0.0001
Teratoma	91.5 meses	9 / 81.8%	
Germinal viable	19.1 meses	1 / 16.6%	
Trans. Somática	10 meses	1 / 20.0%	
MT postqx			
Negativo	113.9 meses	12 / 75%	0.27
Elevado	56 meses	6 / 42.8%	

En el grupo de TGNS existieron tendencias para una peor sobrevida en aquellos pacientes: mayores de 30 años, más de un marcador tumoral positivo, niveles altos de AFP o B-HCG al diagnóstico y en enfermedad metastásica de inicio; sin embargo, no se encontró significancia estadística en ninguna de estas variables.

Respecto a la secuencia del tratamiento recibido, se encontró una sobrevida media de 82.7 meses en aquellos pacientes llevados a cirugía posterior al esquema de QT de primera línea. Existió menor sobrevida en aquellos pacientes tratados con más de una línea de QT (56.1 meses). Los pacientes tratados exclusivamente con QT presentaron una sobrevida media de 4.5 meses. Este análisis presentó significancia estadística con $p = 0.01$ (Figura 10). Respecto al estado de los marcadores tumores post tratamiento sistémico no se encontró significancia estadística.

En total 30 pacientes consiguieron resección completa y 5 fueron considerados irresecables. Al comparar estos resultados con los 14 casos que no llegaron a ser resecados, existió una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.04$) en aquellos en los que se logró la resección completa con una sobrevida global media de 92 meses; los pacientes no resecados tuvieron una sobrevida media de 14 meses (Figura 11).

Congruente con el análisis por secuencia de tratamiento, aquellos pacientes que fueron llevados a cirugía posterior al tratamiento de primera línea (residual), presentaron mejor sobrevida (82.7 meses) contra aquellos llevados a cirugía de rescate (53 meses); $p=0.03$ (Figura 12). No se encontraron diferencias significativas respecto al comparar la extensión de la resección y la presencia o no de resecciones pulmonares.

Al analizar los reportes definitivos de histopatología de los 30 pacientes con resección completa. Se encontró una mayor sobrevida en aquellos con resultado de necrosis (135 meses) o teratoma (91.5 meses) que aquellos con tumor germinal viable (19.1 meses) o transformación somática (10 meses). Durante el periodo de del estudio, únicamente dos pacientes con tumor maligno viable permanecían vivos (Figura 13).

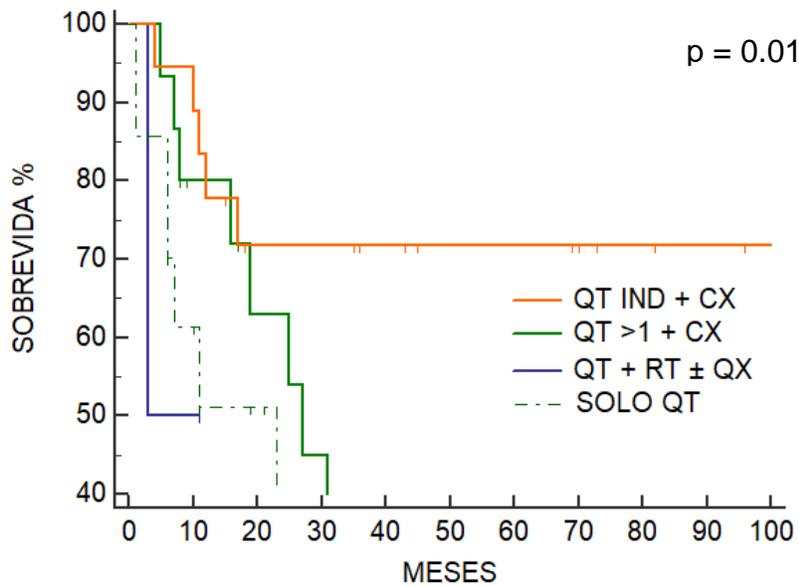


Figura 10: Sobrevida global y secuencia de tratamiento, TGNS

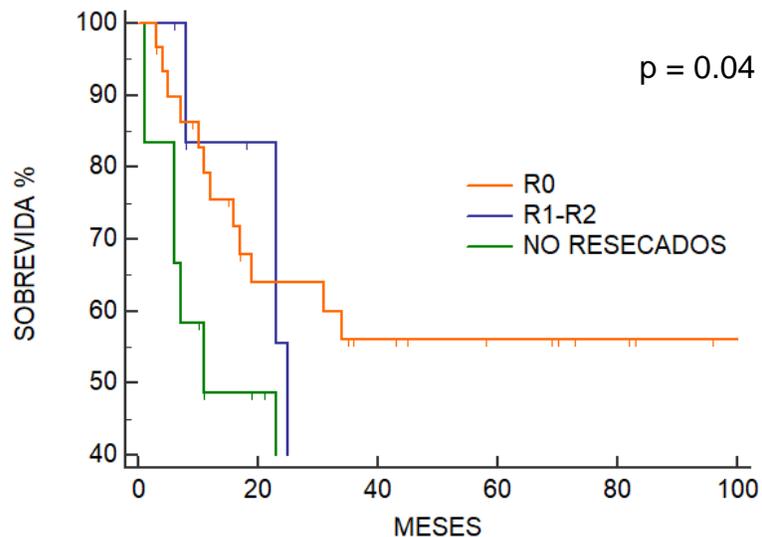


Figura 11: Sobrevida global y tipo de resección, TGNS

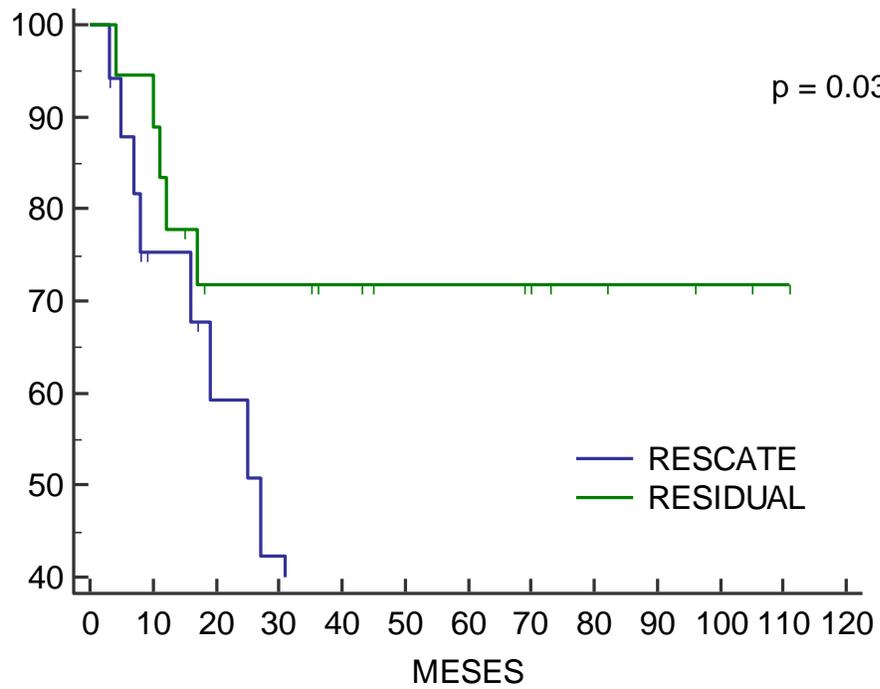


Figura 12: Sobrevida por escenario de cirugía, TGNS

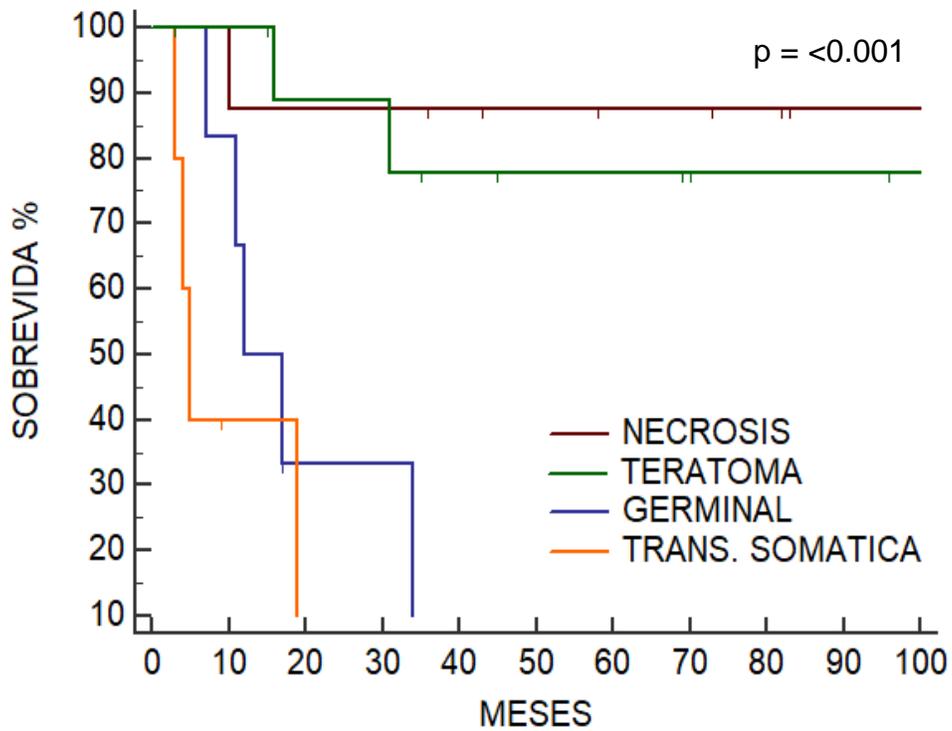


Figura 13: Efecto del residual en sobrevida global, TGNS

10.- DISCUSIÓN

El presente estudio presenta el análisis demográfico, del diagnóstico y tratamiento de 64 pacientes diagnosticados con tumores primarios del mediastino en el Instituto Nacional de Cancerología de México entre 2005 y 2018. El 76% de los casos estuvo representado por TGNS, 14% seminomas puros y 9.4% teratoma.

Según la literatura, el tumor germinal primario de mediastino de mayor prevalencia en la edad adulta es el teratoma hasta en un 44% seguido del seminoma del 16-37% y por último los tumores no seminomatosos en un 20%³. Sin embargo, las series publicadas en donde se analizan todos los tipos histológicos son escasas; en su mayoría incluyen únicamente tumores seminomas o TGNS. La serie publicada por Yang et.al analiza 14 casos atendidos en 10 años en un hospital de tercer nivel en Taiwán publicada incluye 11 teratomas, 2 TGNS y 1 seminoma¹⁵. Otra serie de 14 años del Kaohsiung Medical University Hospital publicada por Hsiao et.al. se encontraron 9 teratomas, 1 seminoma y 3 TNGS²⁶.

Una de las series más antiguas fue publicada en 1992 por Lemairé et.al². esta serie analiza 87 casos tratados en 29 centros franceses en 7 años encontrando 23 seminomas y 64 TGNS. Lui, et.al. analizan una cohorte de 54 pacientes tratados por tumor germinal maligno en 19 años encontrando 18 seminomas y 36 TGNS²⁷. La única serie encontrada exclusivamente de seminomas primarios del mediastino es la publicada por Napieralska en Polonia con 16 pacientes tratados en 31 años.

La mayor proporción de tumores no seminomatosos en nuestra serie puede explicarse dado que el INCAN, al ser una institución de tercer nivel especializada en oncología presenta un sesgo de selección respecto a los pacientes que son referidos para su tratamiento. La serie publicada de 22 años del Sun Yat-sen University Cancer en China publicada por Lui et.al reporta resultados similares con 69.1% de TGNS, 30.9% de seminomas y 23.6% de teratomas²⁸. En Tailandia, Dechaphunkul et.al. reportan una serie de 40 pacientes con 82.5% TNGS y 17.5% seminoma. Posiblemente, en México, más casos de histología benigna sean tratados en otras instituciones con servicio de cirugía torácica.

Las series más importantes publicadas en centros especializados en cáncer incluyen exclusivamente tumores no seminomatosos. Por nombrar algunos ejemplos: MD Anderson Cancer Center, 20 pacientes (5 años)¹; Indiana University School of Medicine, 91 pacientes (17 años)¹⁸ y 158 pacientes (25 años)¹⁹; Seoul National University Hospital, 29 pacientes (17 años)¹⁷; Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 57 pacientes (28 años)²⁰, Russian Cancer Research Center, 61 pacientes (25 años)²⁹.

La edad de presentación promedio fue de 25.8 años y el 94% fueron hombres; los únicos casos de mujeres se encontraron en grupo tratado por teratoma. Prácticamente todos los casos de tumores no seminomatosos se presentan en masculinos alrededor de los 30 años de edad^{1,18,19,17,20}.

Independientemente del grupo histológico, los pacientes de nuestra serie presentaron un comportamiento clínico similar. El 97% presentó algún tipo de sintomatología siendo los síntomas más comunes el dolor torácico, tos, disnea y pérdida de peso en todos los grupos; el tiempo promedio para el diagnóstico alrededor de los 3 meses.

La presentación del síndrome de vena cava en nuestra serie fue del 34.7% en los TGNS, 77.8% en los seminomas y 16.7% en los teratomas. Estas cifras se encuentran más elevadas que en otras series¹.

Debido a la heterogeneidad de las histologías estudiadas, se analizarán los hallazgos encontrados por separado.

TUMORES GERMINALES NO SEMINOMATOSOS

El 98% de los casos presentó elevación de algún marcador y de estos, el 63.3% presentó elevación tanto de AFP como B-HCG. En el 57.1% de los casos se decidió iniciar tratamiento sistémico sin una biopsia prequirúrgica; este porcentaje difiere al publicado por: Kesler en donde se realizó biopsia en 86% de los pacientes¹⁹ y Kang en 76.2%¹⁷.

Todos los pacientes fueron valorados por TAC con un tamaño tumoral promedio de 15 cm. Al momento del diagnóstico, el 91% presentó enfermedad localizada o localmente avanzada y se reportó enfermedad metastásica intratorácica en 5 casos (10.2%), no se reportaron casos de enfermedad metastásica extratorácica. Estas características difieren a lo publicados: en la experiencia del MSKCC²⁰ en donde hasta el 50% presento metastásica; la Universidad de Indiana, reportó metástasis mediastinales en el 26% siendo el sitio más común la afección linfática y ósea¹⁹.

El tratamiento de los TGNS consistió en quimioterapia de primera línea a base de platino en todos los casos. El esquema inicial más utilizado fue BEP en un 84% con un promedio de 3.6 ciclos previo a la valoración de la respuesta; 42% de los pacientes tratados con QT de primera línea tuvieron respuesta completa o pudieron ser llevados a resección R0. Este mismo esquema fue el más utilizado en la serie de Fedyanin²⁹ en Rusia, el grupo de Indiana¹⁹, Dechaphunkul en Tailandia²⁵ y Tanaka³⁰ en Japón.

Ningún paciente fue tratado con otro esquema diferente a etopósido + platino como esquema de primera línea. Otras series demuestran un mayor uso de esquemas como VIP¹⁷ o el esquema multidroga (BOP/CISCA/POMB/ACE) propuesto en el MDACC¹.

La negativización de marcadores posterior al esquema de primera línea se logró en 29.8% y 93% se llevó a resección del residual como tratamiento secundario. Trece pacientes (26.5%) tratados con quimioterapia de primera línea que no negativizaron marcadores fueron llevados a cirugía logrando resecciones completas

en todos los casos. Este hallazgo ha sido descrito también descrito las series de la Universidad de Indiana¹⁹, en donde se ha optado por llevar a cirugía si esta es técnicamente posible independientemente del nivel de MT post-QT (56/158 casos).

En 51% de los pacientes presentaron persistencia de elevación de MT o progresión por imagen y fueron llevado a esquemas adicionales de QT; TIP fue el tratamiento de 2da línea más utilizado en 46%. El 10% de los pacientes recibió 3 o más esquemas de QT. Únicamente 10 pacientes fueron candidatos a tratamiento quirúrgico de rescate.

Más del 50% de los casos presentó algún tipo de toxicidad al tratamiento sistémico. La complicación más frecuente fue hematológica y gastrointestinal. En nuestra serie se reportaron tres casos de muerte asociada a la quimioterapia.

Respecto a la secuencia de tratamiento, aquellos pacientes llevados a cirugía de residual posterior a un esquema de QT presentaron las mejores tasas de sobrevida con promedio de 82.7 meses. Los pacientes tratados con más de una línea de QT tuvieron respuestas favorables en 22.3% y una sobrevida promedio de 56.1 meses.

En total, 35 pacientes (81.4%) con TGNS pudieron ser llevados a tratamiento quirúrgico. Se logró resección completa en 85.7% de los casos, el resto fueron considerados no resecables por afección a grandes vasos. Las resección R0 reportadas en otras series, Kesler 98.2%¹⁹, Sarkaria 91%²⁰, Kang 76%¹⁷. El 83% fue resecado por esternotomía media o toracotomía. Otras series presentan un mayor uso de otras incisiones: "Clamshell": Kesler 27%¹⁹, "Hemiclamshell": Sarkaria 38.6%²⁰.

El 65% requirió resecciones en bloque siendo el pericardio (48.5%) y pulmón (57%) las estructuras más resecadas. Kesler¹⁹, reporta tasas de resección de pericardio fueron mayores (74%) y resecciones pulmonares similares en 56%. Sarkaria et.al.²⁰, realizaron resecciones pulmonares en 71.9% y de pericardio en 68.4% de los casos. Kang¹⁷, en Corea, realizó resecciones pulmonares en 61.9%. En nuestra serie el número de resecciones vasculares (2.8%) y cardíacas (2.8%) fue considerablemente menor: Kesler 25 y 4%¹⁹, Sarkaria 10.5 y 3.5%²⁰.

El tiempo promedio de cirugía fue de 300 minutos con un sangrado promedio de 800 cc; el tiempo promedio de hospitalización fue de 6 días. La serie del MSKCC²⁰, reporta tiempos operatorios promedios de 240 minutos, sangrado de 510 cc y 7 días de estancia hospitalaria.

El 25.5% de los casos en toda la serie presentó algún tipo de morbilidad, en su mayoría eventos infecciosos. El 9.3% de los pacientes requirió re-operación. Las series más grandes reportan las siguientes tasas de mortalidad: Indiana¹⁹: 23%, MSKCC²⁰: 17.5%, MDACC¹: 10%.

La mortalidad perioperatoria (30 días) fue del 3%; todas por insuficiencia respiratoria y dos de ellas en pacientes neumonectomizados. Dos de estos pacientes recibieron esquemas de quimioterapia con bleomicina; esta relación es similar a la encontrada en la serie de Indiana en donde hasta un 14% presentó falla respiratoria postquirúrgica. La tasa de muerte operatoria reporta por otras series, son también similares: Indiana¹⁹: 6%, MSKCC²⁰: 0%.

De los 30 casos resecaados, se encontró tumor benigno (necrosis / teratoma) en 63.3% y tumor viable en 36.6%. Estos resultados son similares a los reportados por otros grupos: Indiana¹⁹: benigno 59% y viable 41%; MSKCC²⁰: benigno 47.4% y viable 52.6%.

En un seguimiento promedio de 30 meses, el 53.1% de los pacientes se encuentran vivos. La sobrevida global media del grupo no seminomatoso fue de 72.3 meses (IC 95% 5.3-94.0). La sobrevida global a dos años fue del 56.5%, la cual es comparable con la reportada en el MSKCC de 56%²⁰ y el MDACC de 58%. La mayoría de las muertes se produjo por progresión de la enfermedad.

Los pacientes resecaados completamente (92 meses) presentaron una sobrevida significativamente superior ($p=0.04$) contra aquellos resecaados de manera incompleta (22.1 meses) y los tumores no resecaados (14 meses). Este predictor de sobrevida se encontró también en: la serie del MSKCC con $p=0.004$ en R0 vs R1-2²⁰ y de Kang $p<0.001$ en resección completa vs incompleta¹⁷. Dechaphunkul²⁵ describe también este fenómeno.

Dependiendo del resultado de histopatología en el tumor residual, se encontró mejores tasas de sobrevida en aquellos pacientes con reporte de necrosis (135 meses) o teratoma (91.5 meses) contra aquellos con tumor viable (19.1 meses) o transformación somática (10 meses). El factor protector para sobrevida de la presencia de residual benigno en nuestra serie es similar al reportado por el grupo de Indiana¹⁹ y el MSKCC²⁰. En nuestra serie únicamente el 6% de los pacientes con tumor viables estaban vivos al terminar el seguimiento.

El grupo de Indiana¹⁹, ha reportado la pobre sensibilidad / especificidad de los marcadores tumorales postquimioterapia en pronosticar la presencia de un residual tumoral maligno. En esta serie hasta el 28% de los residuales benignos y 44% residuales presento marcador tumoral elevado. En el INCAN, de los 19 pacientes con patología benigna en el residual, el 40% presentaba elevación de marcador en el prequirúrgico. El 42% de los pacientes con marcadores preoperatorios positivos, presentó residual viable.

En nuestra cohorte de pacientes con TGNS se encontró se encontró recurrencia en 8.1% de los pacientes con un tiempo promedio a la recurrencia de 3.5 meses. En el MSKCC²⁰, el 28% de los casos recurrió con un tiempo promedio a la recurrencia de 15 meses; en su mayoría a distancia. Únicamente se encontró segundo primario testicular en un masculino de 30 años a 45 meses en seguimiento; ningún paciente desarrolló enfermedad hematológica durante el seguimiento.

A diferencia de lo publicado en otras series, no se encontró diferencias significativas en sobrevida respecto a la edad²⁹, los niveles de marcadores tumorales pre y postquirúrgicos^{19,20,17}, la extensión de la enfermedad²⁰ y el tamaño tumoral²⁹.

SEMINOMA

En este estudio, se encontraron solo 9 casos de seminoma puro. El promedio de edad de presentación fue de 26 años; todos presentaron algún tipo de síntoma al diagnóstico y hasta el 77.8% síndrome de vena cava superior.

El 55.6% presentó elevación de marcador tumoral al diagnóstico y un tamaño promedio de 10 cm. El único caso con metástasis extratorácicas se presentó en este grupo. En la serie polaca, el 38% presentó elevación de marcador tumoral¹⁶.

Todos los pacientes recibieron tratamiento sistémico inicial principalmente BEP. Los tratamientos secundarios fueron variados: 55% presentó respuesta completa y se dejaron en vigilancia; 33% se consolidó con RT y 33% fue llevado a cirugía. En el caso de los pacientes operados se consiguió R0 en un solo caso.

En la serie de Napieralska¹⁶, 50% de los pacientes fueron llevados a cirugía como tratamiento inicial con tasas de resección completa de 12%; el 50% restante recibió tratamiento con BEP, únicamente se presentó una respuesta completa. El 87.5% recibió radioterapia (promedio 40 Gy) independientemente del tratamiento inicial. Sólo un paciente fue llevado a cirugía posterior a la QT.

La serie de Liu en China²⁸, incluyó 18 pacientes con seminoma. El tratamiento inicial fue con cirugía en 8 casos con R0 en 7; quimioterapia en 4 con respuesta completa 2 y RT con respuesta parcial en 6.

La sobrevida global media fue de 93.5 meses, el 89% de los casos se encuentra vivo al seguimiento del estudio y no se reportan recurrencias. Estas cifras son similares a la reportadas en el estudio de Napieralska¹⁶, Dechaphunkul²⁵ y Liu²⁷.

TERATOMA

En este estudio, se encontraron solo 6 casos de teratoma. El promedio de edad de presentación fue de 22 años; aproximadamente el 20% fueron hallazgos incidentales. El tamaño promedio de 16.2 cm y todos con enfermedad localizada o localmente avanzada.

Todos los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico inicial. La tasa de resección completa fue del 83.5% y en su mayoría resecciones en bloque (74.2%). La sobrevida promedio fue de 121.5 meses, todos los casos se encuentran vivos al seguimiento; similar a lo reportado en China por Liu²⁶.

11.- CONCLUSIONES

Los tumores germinales primarios son una enfermedad rara que representa el del 1-4% de todos los tumores mediastinales. Las tres etiologías descritas presentan comportamiento, tratamiento y pronóstico diferentes. En algunos el tratamiento quirúrgico continúa siendo la primera línea de tratamiento y en otros su papel es adyuvante.

La pequeña teratomas y seminomas en nuestra serie puede explicarse dado que el INCAN, al ser una institución de tercer nivel especializada en oncología presenta un sesgo de selección respecto a los pacientes que son referidos para su tratamiento. Seguramente centros especializados en cirugía torácica tendrán más experiencia en el manejo de teratomas los cuales presentan un pronóstico excelente a largo plazo.

Los seminomas puros suelen tener poca representación en las series publicadas lo que hace difícil el general conclusiones respecto a su manejo; existen reportes de cualquiera de los tres tratamientos como abordaje inicial. La sensibilidad de este tumor a la radioterapia permite una línea de tratamiento complementa diferente a la cirugía para esta histología. Inclusive, aquellos en los que se descarta hipermetabolismo por PET-CT en el residual pueden quedar en vigilancia.

Los tumores germinales no seminomatosos, a pesar de ser histológica y bioquímicamente idénticos a su contraparte testicular presentan peor pronóstico. Las tasas de sobrevida posterior al tratamiento con quimioterapia a base de platino en los TGNS originados en mediastino suele ser menores. Desde 1970, el tratamiento continúa siendo el tratamiento sistémico multidroga intensivo. La cirugía postquimioterapia con la intención de remover toda la enfermedad residual se ha posicionado la mejor estrategia para obtener tasas de remisión duraderas en estos pacientes.

Este estudio encuentra como principal limitante el ser retrospectivo. Al ser un análisis de expedientes genera invariablemente falta de información, especialmente en las características clínico-patológicas iniciales, el seguimiento. Además, se incluyeron a todos los pacientes de la cohorte, el 28.5% presentaron progresión serológica o radiológica a la quimioterapia lo cual disminuye inevitablemente las tasas de sobrevida global.

En el análisis de expedientes, se encontraron algunos pacientes tratados inicialmente con QT fuera de la institución. Se tomó la decisión de eliminar estos casos para contar con información completa respecto al seguimiento. Muchos de estos pacientes fueron referidos exclusivamente para tratamiento quirúrgico, algunos lograron resección completa, el haberlos incluido pudiera haber modificado los hallazgos en la serie quirúrgica.

La mayoría del conocimiento que se tiene respecto a esta enfermedad es extrapolada de los tumores gonadales, pero la biología tumoral es diferente. Un área de controversia es el papel de la cirugía en presencia de marcador tumoral positivo; el papel de la quimioterapia de 2da línea en estocas está bien descrito en tumores gonadales, sin embargo, las tasas de respuestas son mucho menores en los tumores primarios del mediastino. Los MT pueden no ser la mejor estrategia para la toma de decisiones especialmente en TNGS, la cirugía debe de considerarse como una opción terapéutica en los pacientes potencialmente resecables.

La resección R0 posterior al tratamiento sistémico inicial ha demostrado ser un factor pronóstico significativo constante en esta y otras series publicadas. El 12% de los pacientes explorados quirúrgicamente fueron considerados irresecables por afección a grandes vasos o corazón. El número limitado de resecciones vasculares en el INCAN en comparación con otros grandes centros es un área de oportunidad a tomar en cuenta.

Hubiera sido deseable, contar con un estudio espirométrico inicial en aquellos pacientes tratados con bleomicina y así poder evaluar mejor el posible papel de este fármaco en la morbi-mortalidad de los pacientes operados descrito en otras series. Además, tamaño de muestra limitado, no permitió un análisis multivariado de los factores de sobrevida identificados en el análisis univariado.

Este estudio presenta la experiencia de una de las instituciones líderes en el tratamiento del cáncer en América Latina. En general, los resultados de este estudio son congruentes con varias de las grandes series publicadas respecto a: epidemiología, diagnóstico, sobrevida global, respuestas a la quimioterapia, resecabilidad completa, mortalidad, morbilidad y a los factores pronósticos post resección del residual.

Si bien, los protocolos de quimioterapia no han presentado cambios significativos a lo largo de los 13 años analizados en esta cohorte. Se espera que la experiencia acumulada aunada a los avances en el tratamiento sistémico, manejo perioperatorio y una mejor la selección de los candidatos quirúrgicos continúen impactando en la sobrevida a largo plazo de estos pacientes.

En conclusión, el manejo de los tumores germinales primarios del mediastino continúa siendo un reto especialmente en los TGNS. La evaluación por un equipo multidisciplinario con experiencia es imperativo en esta neoplasia. Las mejores tasas de sobrevida dependen tanto de una buena respuesta a la quimioterapia y un tratamiento quirúrgico adecuado en tiempo y forma.

12.- ANEXOS

ANEXO 1 : RESUMEN DE TRATAMIENTO TUMORES GERMINALES NO SEMINOMATOSOS													
N	AÑO	EDAD	MT	BX PRE	ESQUEMA QT	MT PREQX	RESEC	EXTENSIÓN	RHP	SG MESES	ESTADO ACTUAL	DETALLE	
1	2005	20	+		BEP X4 + VeIP X2	CX	+	R0	EN BLOQUE	NECROSIS	153	VIVO	
2	2006	17	+	SEN. END	BEP X4 + TIP X3	CX	+	R0	EN BLOQUE	SEN END + CAR EMB	7	MUERTO	POST QX
3	2006	20	+	TERAT	BEP X4	CX	+	R0	EN BLOQUE	TERAT MADURO	105	PRESUME VIVO	PERDIDA SEG.
4	2007	27	+	SEM	CDDP X2 + BEP X2	CX	-	R0	EN BLOQUE	TERAT MADURO	31	MUERTO	RECURRENCIA
5	2008	35	+		BEP X4 + TIP X4	CX	-	R1-R2			27	MUERTO	PROG. A LA QT
6	2008	20	+	SEN. END.	BEP X4	CX	+	R0	SOLO TUMOR	TERAT MADURO	96	PRESUME VIVO	PERDIDA SEG.
7	2008	15	+	SEN. END.	CDDP X3 + TIP X4 + CISCA X2	CX	+	R1-R2		SEN END + CAR EMB	25	MUERTO	PROGRESION
8	2009	34	+		BEP X4	CX	+	R0	EN BLOQUE	TERAT MADURO	111	VIVO	
9	2009	23	+	SEN. END.	EP X4	CX	+	R0	EN BLOQUE	NECROSIS	43	PRESUME VIVO	PERDIDA SEG.
10	2009	24	+		BEP X4 + TIP X3	CX	+	R0	EN BLOQUE	SEN. END.	34	MUERTO	RECURRENCIA
11	2010	27	+	SEN. END.	EP X4	CX	+	R0	EN BLOQUE	SEN. END.	17	MUERTO	PROGRESION
12	2010	20	+		BEP X4 + TIP X1						6	MUERTO	PROG. A LA QT
13	2011	20	+	MIXTO	BEP X1						1	MUERTO	PROG. A LA QT
14	2011	37	+	MIXTO	BEP X4 + TIP X3						7	MUERTO	PROG. A LA QT
15	2011	19	+		BEP X4	CX	-	R0	EN BLOQUE	ANGIOSARCOMA	4	MUERTO	PROGRESION
16	2011	54	-	SEM	BEP X4	RT		R0	EN BLOQUE	LIPOSARCOMA	3	MUERTO	PROGRESION
17	2012	25	+		BEP X4	CX	-	R1-R2		TERAT MADURO	18	PRESUME VIVO	PERDIDA SEG.
18	2012	30	+		BEP X5	CX	+	R0	EN BLOQUE	NECROSIS	82	VIVO	
19	2013	34	+	TGNS	EP X4 + TIP X4	CX	-	R0	EN BLOQUE	ADENOCARCINOMA	9	MUERTO	PROGRESIÓN
20	2012	26	+		BEP X3 + TIP X2	CX		R1-R2			8	MUERTO	PROGRESION
21	2012	21	+		BEP X4	CX	+	R0	SOLO TUMOR	SEN END + TERAT	12	MUERTO	PROGRESION
22	2012	16	+	MIXTO	EP X4 + TIP X4	CX	-	R0	EN BLOQUE	TERAT MADURO	16	MUERTO	PROGRESION
23	2012	39	+	SEN. END	BEP X4 + TIP X4	CX	-	R0	SOLO TUMOR	NECROSIS	83	VIVO	
24	2012	31	+		BEP X4 + TIP X2						6	PRESUME VIVO	
25	2012	17	+		BEP X4	CX	+	R0	SOLO TUMOR	SEN END + TERAT	11	MUERTO	PROGRESIÓN
26	2013	20	+		BEP X4	CX	+	R0	SOLO TUMOR		73	VIVO	
27	2013	21	+		BEP X4	CX	+	R0	SOLO TUMOR	TERAT MADURO	69	VIVO	

28	2013	20	+	TERAT	BEP X4	CX	+	R0	EN BLOQUE	TERAT MADURO	70	VIVO	
29	2013	39	+	SEM	BEP X4	CX	-	R0	EN BLOQUE	NECROSIS	10	MUERTO	RECURRENCIA
30	2013	20	+		BEP X4 + TIP X3						23	MUERTO	SEPSIS
31	2013	29	+		BEP X4	CX	+	R0	EN BLOQUE	NECROSIS	36	PRESUME VIVO	
32	2014	22	+		BEP X4 + TIP X4	CX	+	R0	EN BLOQUE	NECROSIS	58	PRESUME VIVO	
33	2015	16	+	SEM	BEP X4	CX	-	R0	EN BLOQUE	TERAT MADURO	45	VIVO	
34	2015	21	+	MIXTO	EP X4 + TIP X3	CX	+	R1-R2			8	PRESUME VIVO	
35	2015	24	+		BEP X4 + TIP X2 + CISCA X2 + GEMOX X2						11	MUERTO	PROGRESION
36	2016	22	+	SEN. END.	EP X1						1	MUERTO	SEPSIS
37	2016	26	+	SEN. END.	EP X1 + TIP X2	CX	+	R0	EN BLOQUE	RABDOMIOSARCOMA	5	MUERTO	PROGRESIÓN
38	2016	30	+		BEP X4	CX	-	R0	EN BLOQUE	TERAT MADURO	35	VIVO	
39	2017	17	+		BEP X2	CX	+	R0	EN BLOQUE	TERAT MADURO	3	MUERTO	POST QX
40	2017	37	+	SEN. END.	BEP X4 + TIP X2	CX	+	R0	EN BLOQUE	MIXOFIBROSARCOMA	19	MUERTO	PROGRESIÓN
41	2017	37	+	SEM	EP X4 + TIP X2						23	MUERTO	POST QX
42	2017	21	+		EP X4 + TIP X4 + ETOPOSIDO						21	VIVO CON PROG	
43	2017	26	+		BEP X4						19	VIVO	
44	2017	20	+		BEP X4 + TIP X4	CX	+	R0	EN BLOQUE	SEN. END.	17	VIVO CON PROG	
45	2018	21	+		BEP X2 + TIP X2						6	MUERTO	PROG. A LA QT
46	2018	24	+		BEP X4	CX	-	R0	SOLO TUMOR	TERAT MADURO	15	VIVO	
47	2018	37	+		BEP X4	RT					11	VIVO	
48	2018	22	+	SEM	BEP X4 + TIP X4 + CISCA						11	VIVO	
49	2018	34	+		BEP X4 + TIP X2 + GEMOX							VIVO CON PROG	

ANEXO 2 : RESUMEN DE TRATAMIENTO TUMORES GERMINALES SEMINOMATOSOS													
N	AÑO	EDAD	MT	BX PRE	ESQUEMA QT	MT PREQX	RESEC	EXTENSIÓN	RHP	SG MESES	ESTADO ACTUAL	DETALLE	
1	2009	31	-	SEM	BEP X4		+			112	VIVO		
2	2010	22	+	SEM	EP X4	RT 45	-			93	VIVO		
3	2010	26	+	SEM	BEP X4	CX	-	R0	BLOQUE	NECROSIS	61	PRESUME VIVO	
4	2011	21	+		BEP X4	RT 40	-			95	VIVO		
5	2011	26	+	SEM	EP X4	CX	-	R1-R2		89	VIVO		
6	2013	26	+	SEM	BEP X4 + TIP X2		-			67	VIVO		

7	2013	40	+		BEP X4	RT 40	-	R1-R2		NECROSIS	68	MUERTO	PROGRESO
8	2015	33	-	SEM	BEP X4		-				16	MUERTO	PROGRESO
9	2016	36	+		EP X4	RT 36	-				37	VIVO	

13.- REFERENCIAS

1. Walsh GL, Taylor GD, Nesbitt JC, Amato RJ, Surgery C, Cancer MDA. ORIGINAL ARTICLES : GENERAL THORACIC Intensive Chemotherapy and Radical Resections for. 2000;4975(99).
2. Lemarie E, Assouline PS, Diot P, et al. Primary mediastinal germ cell tumors; Results of a French retrospective study. *Chest*. 1992;102(5):1477-1483. doi:10.1378/chest.102.5.1477
3. Malagón HD, Montiel DP. Mediastinal germ cell tumors. *Semin Diagn Pathol*. 2005;22(3):230-240. doi:10.1053/j.semdp.2006.02.009
4. Nichols CR. Mediastinal germ cell tumors: Clinical features and biologic correlates. *Chest*. 1991;99(2):472-479. doi:10.1378/chest.99.2.472
5. Roden AC. *Mediastinal Lesions*. (Roden AC, Moreira AL, eds.). Cham: Springer International Publishing; 2017. doi:10.1007/978-3-319-48379-5
6. Malagón HD, Montiel DP. Mediastinal germ cell tumours. *Diagnostic Histopathol*. 2010;16(5):228-236. doi:10.1016/j.mpdhp.2010.03.002
7. Roden AC. Mediastinal germ cell tumors. *Pathol Biol Hum Germ Cell Tumors*. 2017;12(4):327-364. doi:10.1007/978-3-662-53775-6_8
8. Wright CD, Kesler KA. Surgical techniques and outcomes for primary nonseminomatous germ cell tumors. *Chest Surg Clin N Am*. 2002;12(4):707-715. doi:10.1016/S1052-3359(02)00030-3
9. Drevelegas A, Palladas P, Scordalaki A. Mediastinal germ cell tumors: A radiologic-pathologic review. *Eur Radiol*. 2001;11(10):1925-1932. doi:10.1007/s003300000725
10. Albany C, Kesler K, Cary C. Management of Residual Mass in Germ Cell Tumors After Chemotherapy. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(1):19-24. doi:10.1007/s11912-019-0758-6
11. Chetaille B, Massard G, Falcoz PE. Les tumeurs germinales du médiastin : anatomopathologie, classification, tératomes et tumeurs malignes. *Rev Pneumol Clin*. 2010;66(1):63-70. doi:10.1016/j.pneumo.2009.12.005
12. Raghavan D, Merwarth CA, Burgess EF, Gaston KE, Riggs SB. Postchemotherapy Surgery for Germ Cell Tumors--What Have We Learned in 35 Years? *Oncologist*. 2014;19(5):498-506. doi:10.1634/theoncologist.2013-0379
13. Weissferdt A, Moran CA. Staging of primary mediastinal tumors. *Adv Anat Pathol*. 2013;20(1):1-9. doi:10.1097/PAP.0b013e31827b6619
14. Kesler KA, Einhorn LH. Multimodality Treatment of Germ Cell Tumors of the Mediastinum. *Thorac Surg Clin*. 2009;19(1):63-69. doi:10.1016/j.thorsurg.2008.09.002
15. Chou S-H, Tsai K-B, Cheng M-S, Yang C-J, Huang M-S. Primary Germ Cell Tumors of the Mediastinum: 10 Years of Experience in a Tertiary Teaching Hospital. *Kaohsiung J Med Sci*. 2009;21(9):395-400. doi:10.1016/s1607-551x(09)70140-8
16. Napieralska A, Majewski W, Osewski W, Miszczuk L. Primary mediastinal seminoma. *J Thorac Dis*. 2018;10(7):4335-4341. doi:10.21037/jtd.2018.06.120
17. Kang CH, Kim YT, Jheon SH, Sung S whan, Kim JH. Surgical Treatment of Malignant Mediastinal Nonseminomatous Germ Cell Tumor. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(2):379-

384. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.09.011
18. Einhorn LH, Sharma M, Rieger KM, et al. Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors: The influence of postchemotherapy pathology on long-term survival after surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;118(4):692-701. doi:10.1016/s0022-5223(99)70015-2
 19. Kesler KA, Rieger KM, Hammoud ZT, et al. A 25-Year Single Institution Experience With Surgery for Primary Mediastinal Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(2):371-378. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.09.020
 20. Sarkaria IS, Bains MS, Sood S, et al. Resection of primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumors: A 28-year experience at memorial sloan-kettering cancer center. *J Thorac Oncol.* 2011;6(7):1236-1241. doi:10.1097/JTO.0b013e31821d513e
 21. Sirohi B, Huddart RA. The management of poor-prognosis, non-seminomatous germ-cell tumours. *Clin Oncol.* 2005;17(7):543-552. doi:10.1016/j.clon.2005.07.008
 22. Riggs HD, Einhorn LH, Kesler KA. Difficult Decisions in Thoracic Surgery. *Difficult Decis Thorac Surg.* 2011. doi:10.1007/978-1-84996-492-0
 23. Busch J, Seidel C, Zengerling F. Male extragonadal germ cell tumors of the adult. *Oncol Res Treat.* 2016;39(3):140-144. doi:10.1159/000444271
 24. Petrella F, Leo F, Veronesi G, et al. "Salvage" surgery for primary mediastinal malignancies: Is it worthwhile? *J Thorac Oncol.* 2008;3(1):53-58. doi:10.1097/JTO.0b013e31815e6d54
 25. Dechaphunkul A, Sakdejayont S, Sathitruangsak C, Sunpaweravong P. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with primary mediastinal germ cell tumors: 10-years' experience at a single institution with a bleomycin-containing regimen. *Oncol Res Treat.* 2016;39(11):688-694. doi:10.1159/000452259
 26. Liu Y-C, Lin S-F, Chou S-H, et al. Poor Outcomes in Patients with Primary Malignant Mediastinal Germ-cell Tumors. *Kaohsiung J Med Sci.* 2009;21(12):561-565. doi:10.1016/s1607-551x(09)70208-6
 27. Liu Y, Wang Z, Peng ZM, Yu Y. Management of the primary malignant mediastinal germ cell tumors: Experience with 54 patients. *Diagn Pathol.* 2014;9(1):2-7. doi:10.1186/1746-1596-9-33
 28. Liu TZ, Zhang DS, Liang Y, et al. Treatment strategies and prognostic factors of patients with primary germ cell tumors in the mediastinum. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011;137(11):1607-1612. doi:10.1007/s00432-011-1028-7
 29. Fedyanin M, Tryakin A, Mosyakova Y, et al. Prognostic factors and efficacy of different chemotherapeutic regimens in patients with mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140(2):311-318. doi:10.1007/s00432-013-1567-1
 30. Tanaka Y, Okamura T, Nagai T, et al. A Study of Patients with Primary Mediastinal Germ Cell Tumors Treated Using Multimodal Therapy. *Adv Urol.* 2017;2017. doi:10.1155/2017/1404610