



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**  
**UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA**



**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD  
EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON TUMORES DE  
CÉLULAS GERMINALES QUE PRESENTAN NEUTROPENIA FEBRIL  
CON ESQUEMA DE BLEOMICINA-ETOPOSIDO-CISPLATINO, EN UN  
CENTRO DE REFERENCIA ONCOLÓGICA DE LA SEGURIDAD SOCIAL  
MEXICANA.**

AUTOR

**Dr. Fernando Vega Peñaloza**

UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

Área Clínica Oncología Médica

Dir. Cuauhtémoc 330 Col Doctores Del Cuauhtémoc, México DF

Correo Electrónico: [el.fer.vega.86@gmail.com](mailto:el.fer.vega.86@gmail.com) Tel 44 3170 1332

Asesor clínico

**Dra. Ana Elena Martin Aguilar**

Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica

UMAE Hospital de Oncología Centro Nacional Siglo XXI IMSS

Área Clínica Oncología Médica

Dir. Cuauhtémoc 330 Col Doctores Del Cuauhtémoc, México DF

Correo Electrónico: [ana\\_em@hotmail.com](mailto:ana_em@hotmail.com) Tel 55 28 98 25 40



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## Resumen:

Los tumores de células germinales (TCG) son relativamente raros, pero representan el tumor sólido más común entre los 15 y 35 años de edad y son los tumores con mayor sensibilidad y respuesta a la quimioterapia. La introducción de esquemas de tratamiento con cisplatino mejoró de manera considerable el pronóstico de los pacientes con tumores de células germinales metastásicos (TCGm) logrando curación en más del 80% de los casos.<sup>(1)</sup> Sin embargo, con el uso de estos esquemas, se incrementó también la toxicidad de los mismos y para mantener la mayor posibilidad de curación es necesario administrarlos sin reducciones de dosis o retrasos en la aplicación.<sup>(2)</sup>

La mielosupresión es uno de los efectos que se presenta con algunos esquemas de quimioterapia y llega a representar una toxicidad sistémica mayor, que se asocia con morbimortalidad, puede incrementar los costos en los tratamientos, deteriorar la calidad de vida de los pacientes, pero sobretodo puede impactar en ajustes de dosis o diferimiento en la aplicación de los mismos, lo cual puede tener un impacto en la curación de los pacientes.<sup>(1,4)</sup>

Existen algunos factores bien establecidos para tratamientos con quimioterapia en general, pero para los pacientes con TCG que reciben tratamiento con esquema de BEP, no se conocen con exactitud cuales pueden predisponer a la NF. Solo hay 2 estudios enfocados a NF en pacientes con TCG los cuales establecen como factores de riesgo baja tasa de filtración glomerular estimada, bajos niveles de albúmina<sup>(1)</sup> estado funcional, histología de seminoma y tratamiento previo con radioterapia.<sup>(15)</sup>

Al momento se desconoce cual es la incidencia de neutropenia febril en los pacientes con TCG tratados en nuestra institución, la cual es un centro de referencia, por lo tanto, es relevante identificarlos para saber quienes pueden estar en riesgo y de esta manera recomendar profilaxis primaria evitando así complicaciones graves y ahorrando costos hospitalarios sin impactar en la calidad de vida de los pacientes y sin afectar el porcentaje de curación.

El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas de los pacientes con tumores germinales que presentan neutropenia febril tratados con esquema BEP de primera línea y determinar si éstas (edad, histología, sitios de metástasis, marcadores tumorales, grupo pronóstico, tasa de filtración glomerular y número de ciclos de quimioterapia) se asocian con la presencia de neutropenia y fiebre.

## 1.1. ANTECEDENTES.

Los tumores de células germinales (TCG) son relativamente raros, representan solo el 1% de los tumores malignos en los hombres, son el tumor sólido más común entre los 15 y 35 años de edad y representan los tumores con mayor sensibilidad y respuesta a la quimioterapia. La introducción de esquemas de tratamiento con cisplatino a finales de los años setenta mejoró de manera considerable el pronóstico de los pacientes con tumores de células germinales metastásicos (TCGm) logrando curación en más del 80% de los casos.<sup>(1)</sup> Sin embargo, con el uso de estos esquemas, se incrementó también la toxicidad de los mismos y para mantener la mayor posibilidad de curación es necesario administrarlos sin reducciones de dosis o retrasos en la aplicación.<sup>(2)</sup>

El tratamiento estándar para los pacientes con cáncer testicular de buen riesgo (Anexo 1) consiste en la aplicación de 3 ciclos de el esquema de BEP o 4 ciclos de EP y para los de riesgo intermedio o pobre el tratamiento es con 4 ciclos de BEP<sup>(3)</sup> ( Anexo 2)

La mielosupresión es uno de los efectos que se presenta con algunos esquemas de quimioterapia y llega a representar una toxicidad sistémica mayor, que se asocia con morbilidad, puede incrementar los costos en los tratamientos, deteriorar la calidad de vida de los pacientes, pero sobretodo puede impactar en ajustes de dosis o diferimiento en la aplicación de los mismos, lo cual puede tener un impacto en la curación de los pacientes.<sup>(1,4)</sup>

En el esquema de BEP, la toxicidad hematológica más severa se encuentra generalmente entre la 2da y 3era semana posterior a su aplicación. La neutropenia febril (NF) consiste en la presencia de fiebre durante un periodo de tiempo en el cual los neutrófilos se encuentran con recuentos bajos, lo cual pone en riesgo a los pacientes para adquirir infecciones que pueden poner en riesgo su vida.<sup>(5)</sup>

De acuerdo a la definición del Instituto Nacional del Cáncer la NF se refiere a un conteo absoluto de neutrófilos menor de 1,000/mm<sup>3</sup> con una temperatura mayor de 38.3 grados o una temperatura sostenida mayor o igual a 38 grados por una hora.<sup>(6)</sup> La definición de acuerdo a las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) consiste en una temperatura oral mayor de 38.3 grados o 2 mediciones consecutivas de 38 grados por 2 horas con una cuenta absoluta de neutrófilos menor de 500/mm<sup>3</sup>, o que se espera que disminuya a menos de 500 /mm<sup>3</sup>.<sup>(5)</sup>

Su presentación clínica es diversa, puede manifestarse con fiebre de intensidad variable aun sin la presencia de infección, sin otros síntomas acompañantes, y puede llegar hasta sepsis grave con infecciones bacterianas o fúngicas. Es importante detectarla a tiempo e idealmente, estos pacientes deben recibir tratamientos agresivos que ameritan hospitalización y antibióticos intravenosos, lo que incrementa los costos de atención, deterioro en la calidad de vida y retrasos en el inicio de ciclos posteriores de tratamiento, lo cual en el caso de los tumores germinales puede poner en riesgo la curación de los pacientes. (4)

La NF es una complicación frecuente de la quimioterapia administrada en el tratamiento de las neoplasias tanto sólidas como hematológicas. La frecuencia de la aparición de la misma varía de acuerdo a las publicaciones y tipo de tumor tratado, se dice que va del 10 a 50% de los pacientes con tumores sólidos y en más de 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas. Hay reportes que estiman que la cifra es del 13% al 21% en pacientes que reciben tratamiento para tumores metastásicos, y que del 23% al 36% lo presentan en el primer ciclo de tratamiento.<sup>(8-9)</sup> Se considera que el riesgo de presentarla es mayor durante la primera administración, debido a que la mayoría de los pacientes reciben una dosis plena, sin ajustes y sin medidas profilácticas.<sup>(10)</sup>

Los datos sobre la mortalidad por esta complicación también varían pero van de 6.8% hasta 15.3% en pacientes que presentan infecciones.<sup>(11)</sup>

Diversos factores contribuyen a la presencia de neutropenia y en el aumento en el riesgo de infección. Pueden dividirse en los que se relacionan directamente con las características de los pacientes y los que están relacionados con los esquemas de tratamiento y la intensidad de la dosis de los mismos.

De acuerdo a lo reportado en la literatura, es difícil estimar las cifras de incidencia de la NF y sus complicaciones ya que aparentemente estos datos están infra reportados en los ensayos clínicos, e incluso los datos varían para los mismos esquemas.<sup>(10,12)</sup>

Las guías internacionales de tratamiento de NF consideran distintos factores de riesgo como son: edad mayor de 65 años, mal estado funcional, mal estado nutricional, sexo femenino, anemia y comorbilidades<sup>(12, 13)</sup> de los cuales muchos no son aplicables a los pacientes con tumores germinales.<sup>(1)</sup>

Habitualmente este grupo de pacientes es joven, suelen tener un estado funcional adecuado en la gran mayoría de los casos y su estado nutricional suele ser adecuado. Con

el esquema de BEP en pacientes de buen pronóstico se ha reportado una incidencia de NF del 5% al 7%<sup>(2)</sup> y del 10% al 20% en el pronóstico intermedio y pobre<sup>(9,11)</sup> De acuerdo a guías de tratamiento para el manejo de NF, el uso de factores estimulantes de colonias (FEC) no está recomendado como profilaxis primaria, sin embargo se recomienda poner atención a factores que pudieran favorecer la aparición de NF. <sup>(14)</sup>

Como se comentó previamente, no están claramente establecidos cuales pueden ser factores de riesgo en pacientes con TCG que reciben tratamiento con esquema de BEP y haciendo una revisión de la literatura, se encontraron 2 estudios enfocados a esta población en particular.

En el primero de ellos, Nishikawa et al. publicó los resultados de un estudio retrospectivo multicéntrico para identificar los factores de riesgo que predicen NF en pacientes con TCGm que recibieron quimioterapia combinada basada en cisplatino.<sup>(1)</sup> Dentro de las características demográficas de los pacientes estudiados, destacó una edad media de 34 años, con predominio de histología no seminoma (65.1%), con un porcentaje en cuanto al riesgo de acuerdo al índice pronóstico IGCCC bueno, intermedio y pobre (ANEXO 2) del 46.5%, 27.9% y 25.6% respectivamente, Karnofsky por arriba del 80% en el 96.5% de los pacientes, un índice de masa corporal (IMC) media de 22.4 kg/m<sup>2</sup> y bioquímicamente con medias de hemoglobina de 13.1 mg/dl, conteo plaquetario 275,000 cel./mL, neutrófilos absolutos 4532 cel./mL, BUN 13.1 mg/dl, TFG 94.4 mL/min/1.73m<sup>2</sup> y albúmina de 4 g/dl. Dentro de los resultados se encontró, como factores de riesgo independientes para el desarrollo de NF, baja tasa de filtración glomerular estimada y bajos niveles de albúmina. La NF ocurrió en <10% de los pacientes que no presentaban ninguno de éstos dos factores de riesgo, mientras que casi la mitad de ellos, con los dos factores presentes desarrollaron NF. Aunque el mecanismo preciso de NF causado por la alteración de estos parámetros, no se aclaró, se informó que tanto la función renal como la albúmina sérica se consideran componentes que reflejan la función del sistema inmunitario. En el análisis univariado se encontraron otros factores como grupo de riesgo intermedio o pobre, número de quimioterapias previas, niveles de hemoglobina y plaquetas. <sup>(1)</sup>

En otro estudio realizado por Terbuch et al se reportó que la edad mayor, bajo estado funcional, histología de seminoma, riesgo pobre (ANEXO 2) y tratamiento previo con radioterapia son factores que incrementan el riesgo de NF. Al hacer análisis multivariado ajustando la edad y la clasificación de riesgo, solo persistieron como factores el estado

funcional, la histología de seminoma y tratamiento previo con radioterapia. <sup>(15)</sup>

## **2.- Planteamiento del Problema.**

La Neutropenia febril es una complicación grave que puede poner en riesgo la vida de los pacientes que reciben tratamiento sistémico con quimioterapia, además incrementa los costos hospitalarios. En el contexto de TCG el porcentaje reportado en estudios clínicos es alrededor del 5 - 20 por ciento con esquema de primera línea con BEP. Las guías internacionales sobre uso de Factores estimulantes de colonias no recomiendan el uso como profilaxis primaria. Sin embargo los estudios clínicos han subestimado este riesgo, de acuerdo a los escasos reportes de la vida real en centros de alta concentración <sup>(9)</sup>.

Cabe señalar, como se comentó anteriormente, que los TCG son una entidad poco frecuente y que por lo tanto, el estudio e información de la neutropenia febril así como de los posibles factores de riesgo asociados al desarrollo de la misma en éste grupo de pacientes es escaso.

Al momento se desconoce cual es la incidencia de neutropenia febril en los pacientes con TCG tratados en nuestra institución, incluso los reportes de la literatura internacional son escasos y no se tienen claramente establecidos los factores de riesgo que pueden predisponer a esta. Por lo tanto, es relevante identificarlos para saber que pacientes pueden estar en riesgo y de esta manera recomendar profilaxis primaria evitando así complicaciones graves y ahorrando costos hospitalarios sin impactar en la calidad de vida de los paciente y sin afectar el porcentaje de curación.

## **3.- Justificación.**

Nuestro Hospital es un centro de referencia de TCG, disponemos de todos los tratamientos recomendados, y dado el alto volumen que se trata, también tenemos complicaciones asociadas al uso de quimioterapia. No tenemos información en nuestra población sobre fiebre y neutropenia, características epidemiológicas, así como los desenlaces en estos pacientes.

La identificación de factores de riesgo para estratificar a pacientes y ofrecer tratamiento profiláctico primario al grupo de alto riesgo puede ahorrar costos al disminuir la hospitalización y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los reportes en la literatura son muy escasos, solo hay 2 estudios enfocados únicamente a la neutropenia febril como complicación en este tipo de neoplasia.

Existen factores propuestos que incrementan el riesgo de desarrollar neutropenia febril con tratamientos de quimioterapia en general pero se desconocen con exactitud los que se presentan en TCG con esquema de BEP. Se cuenta con un estudio retrospectivo en el cual se encontraron como factores de riesgo la baja tasa de filtración glomerular y los niveles de albumina, sin embargo en este estudio se utilizaron otros esquemas de quimioterapia a parte del BEP, abarca diferente grupo étnico (japonés) y concluyen que la tasa de NF presentada en su estudio es mayor a lo reportado en estudios occidentales. Reforzando de ésta manera, la necesidad de realizar más estudios y poder identificar cuales son los factores que pueden afectar a nuestra población, utilizando únicamente un solo esquema de quimioterapia que corresponde a la primera línea de tratamiento (BEP).

## **OBJETIVOS**

### **PRIMARIO**

Describir las características clínicas de los pacientes con tumores germinales que presentan neutropenia febril que reciben quimioterapia con esquema BEP como tratamiento de primera línea y determinar si éstas (edad, histología, sitios de metástasis, marcadores tumorales, grupo pronóstico, tasa de filtración glomerular y número de ciclos de quimioterapia) se asocian con la presencia de neutropenia y fiebre.

### **SECUNDARIOS**

Determinar las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con tumores germinales tratados con esquema de BEP como tratamiento de primera línea.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño**

Cohorte Histórica retrospectiva longitudinal observacional analítica.

### **Universo de Estudio**

Pacientes con diagnóstico de Cáncer de células germinales metastásicos, que reciben esquema de BEP a dosis estándar (Bleomicina 30 unidades días 1, 8 y 15; Etoposido 100 mg/m<sup>2</sup> días 1 a 5; cisplatino 20 mg/m<sup>2</sup> días 1 a 5;), administrados en ciclos de 21 días en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, y que recibieron tratamiento entre enero del 2016 a diciembre del 2017.

#### **1. Tipo de Muestreo.**

Casos consecutivos.

#### **2. Criterios de Selección.**

##### **a. Inclusión.**

- i. Edad mayor de 16 años.
- ii. Diagnóstico de tumor germinal gonadal o extragonadal corroborado histológicamente y/o por marcadores tumorales.
- iii. Tratamiento con quimioterapia sistémica con esquema de BEP.

##### **b. Exclusión.**

- i. Tratamiento previo recibido fuera de la Unidad.
- ii. Recibir otro esquema de quimioterapia.
- iii. Segundas neoplasias.
- iv. Haber recibido tratamiento con radioterapia.

### **3. Definición de las Variables.**

#### **a. Edad.**

- i. Tipo de Variable: Cuantitativa discreta.
- ii. Definición Conceptual: Tiempo de vida de una persona medida en años.
- iii. Definición Operacional: Número de años de vida que el paciente refiere tener al momento de la consulta.
- iv. Escala de Medición: Número de años.
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

#### **b. Histología.**

- i. Tipo de Variable: Cualitativa nominal.
- ii. Definición Conceptual: Tipo morfológico del tumor de acuerdo a análisis patológico.
- iii. Definición Operacional: Nombre del tipo histológico del tumor.
- iv. Escala de Medición:
  1. Seminoma
  2. No seminoma
- v. Fuente: Hoja de reporte de patología.

#### **c. Sitios de Metástasis.**

- i. Tipo de Variable: Cuantitativa ordinal
- ii. Definición Conceptual: Cantidad de órganos con actividad tumoral por evaluación clínica y/o radiográfica.
- iii. Definición Operacional: Número de órganos afectados del paciente.
- iv. Escala de Medición:
  1. Un sitio.
  2. 2 – 3 sitios.
  3. Más de 3 sitios.
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

#### **d. Presencia de metástasis pulmonares.**

- i. Tipo de Variable: Cualitativa nominal.
- ii. Definición Conceptual: presencia o no de metástasis a nivel pulmonar.
- iii. Definición Operacional: presencia o no de metástasis a nivel pulmonar.
- iv. Escala de Medición:
  1. Sí.
  2. No.
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

**e. Marcadores Tumorales.**

- i. Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.
- ii. Definición Conceptual: Proteínas secretadas por tumores malignos.
- iii. Definición Operacional: Cantidad de elevación de Marcadores Tumorales por análisis bioquímico en suero. (Alfa-fetoproteína, hormona gonadotropina coriónica humana fracción $\beta$ ).
- iv. Escala de Medición:
  1. AFP
    - a. Menor 1,000 ng/ml
    - b. 1,000 a 10,000 ng/ml
    - c. Mayor 10,000 ng/ml
  2. HGC
    - a. Menor 5,000 IU/L
    - b. 5,000 a 50,000 IU/L
    - c. Mayor 50,000 IU/L
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

**f. Deshidrogenasa Láctica, U/L.**

- i. Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.
- ii. Definición Conceptual: Proteína secretada como respuesta a carga tumoral.
- iii. Definición Operacional: Cantidad de Deshidrogenasa Láctica por análisis bioquímico en suero en U/L.
- iv. Escala de Medición:
  1. Menos de 1.5 veces del límite normal.
  2. De 1.5 a 10 veces del límite normal.
  3. Mayor de 10 veces del límite normal.
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

**g. Pronóstico de cuerdo a escala IGCCCG.**

- i. Tipo de Variable: cualitativa nominal.
- ii. Definición Conceptual: sistema de estadificación basado en el factor pronóstico para el tumor testicular metastásico basado en la identificación de algunos factores adversos clínicos independientes.
- iii. Definición Operacional: identificación de factores adversos clínicos independientes. (anexo 2).
- iv. Escala de Medición:
  1. Bueno.
  2. Intermedio
  3. Pobre.
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

**h. Niveles de hemoglobina, mg/dl.**

- i. Tipo de Variable: cuantitativa ordinal
- ii. Definición Conceptual: hemoproteína de la sangre, que transporta el dióxígeno (O<sub>2</sub>), desde los órganos respiratorios hasta los tejidos y el dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) desde los tejidos hasta los pulmones.
- iii. Definición Operacional: cantidad de hemoglobina en gr/dl.
- iv. Escala de Medición:
  1. Menor de 12
  2. Igual o mayor a 12.
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

**i. Nivel de plaquetas.**

- i. Tipo de Variable: cuantitativa ordinal
- ii. Definición Conceptual: tipo de células de la sangre que cumplen una importante serie de funciones relacionadas con el proceso de coagulación de la sangre y la reparación de los tejidos tras un daño
- iii. Definición Operacional: cantidad de plaquetas en mL.
- iv. Escala de Medición:
  1. Menor de 150 mil.
  2. Igual o mayor a 150 mil.
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

**j. Conteo de Neutrófilos totales**

- i. Tipo de Variable: cuantitativa ordinal.
- ii. Definición Conceptual: Tipo de célula inmunitaria; uno de los primeros tipos de células que van al sitio de una infección.
- iii. Definición Operacional: recuento absoluto de neutrófilos totales.
- iv. Escala de Medición:
  1. Menor de 500.
  2. 500 a 1000.
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

**k. Tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe), ml/min, 1.73m<sup>2</sup>.**

- i. Tipo de Variable: cuantitativa ordinal.
- ii. Definición Conceptual: cálculo que permite *estimar* la *tasa* real de *filtrado glomerular* y se basa en la concentración sérica de creatinina
- iii. Definición Operacional: medido a partir de los valores de creatinina obtenidos, incluyendo las variables edad, sexo y etnia (CKD-EPI)
- iv. Escala de Medición:
  1. Menor de 60 ml/min
  2. Igual o mayor de 60 ml/min

v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

#### **I. Toxicidad Hematológica.**

- i. Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.
- ii. Definición Conceptual: Efectos adversos en la médula ósea secundarios a la aplicación de quimioterapia sistémica.
- iii. Definición Operacional: Grado de toxicidad presentada de acuerdo a la escala del NCI. (Anexo 3)
- iv. Escala de Medición: 0 a 5.
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

#### **m. Número de ciclos de quimioterapia con BEP**

- i. Tipo de Variable: Cuantitativa ordinal
- ii. Definición Conceptual: Cantidad de ciclos de tratamiento recibidos .
- iii. Definición Operacional: Número de quimioterapias administradas
- iv. Escala de Medición:
  1. Un ciclo
  2. Dos ciclos aplicados.
  3. Tres ciclos aplicados.
  4. Ciclos aplicados.
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

### **Análisis Estadístico.**

Se hizo un apartado descriptivo de cada variable, que sirvió para caracterizar la población atendida, que es uno de los objetivos.

Los datos cuantitativos se presentan en medianas, rangos y medias.

Los datos cualitativos se describen usando frecuencias simples y porcentajes.

Para determinar el nivel de asociación entre las variables y la ocurrencia/existencia de NF en cada curso de quimioterapia, se utilizó la prueba de X<sup>2</sup>. Se desarrolló un modelo de regresión logística para determinar la asociación entre las variables y la presencia de NF.

## **Procedimientos**

En el servicio de Oncología Médica se cuenta con una base de datos de los pacientes con cáncer de células germinales que se encuentran en tratamiento sistémico. Se revisaron los expedientes físicos y electrónicos de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y se recopiló la información en una base de datos.

Para el análisis de datos, se realizó una estratificación de los pacientes por edad, grupo de riesgo, número de sitios de metástasis, tasa de filtración glomerular y números de ciclos de quimioterapia.

El esquema de BEP se administra durante 5 días cada 21 días a partir del primer día de aplicación. Los pacientes son citados en la consulta externa el día 20 con laboratorios que habitualmente son tomados en el día 14 +/- 2 días. Se revisaron en el sistema de laboratorios electrónico las cifras de neutrófilos presentados en cada ciclo y si en alguno de estos se presentó neutropenia acompañada de fiebre. Se consideró fiebre a la temperatura de más de 38 grados sostenida por más de una hora.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

La investigación se apega íntegramente a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, así como al Reglamento de la Ley General de la Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la autorización del comité de Ética en Investigación del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dada su naturaleza retrospectiva, es una investigación sin riesgo de daño físico.

Toda la información de los pacientes se manejó con anonimización y con confidencialidad, por lo que no se requiere consentimiento informado de pacientes o familiares.

## **Recursos**

**Humanos :**

--Asesor clínico:

Dra. Ana Elena Martin Aguilar. Médico Adscrita de Oncología Médica en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional S XXI

--Presenta:

-Fernando Vega Peñaloza

Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional S XXI

**Financieros:**

No requiere financiamiento económico por parte del Instituto u otra dependencia.

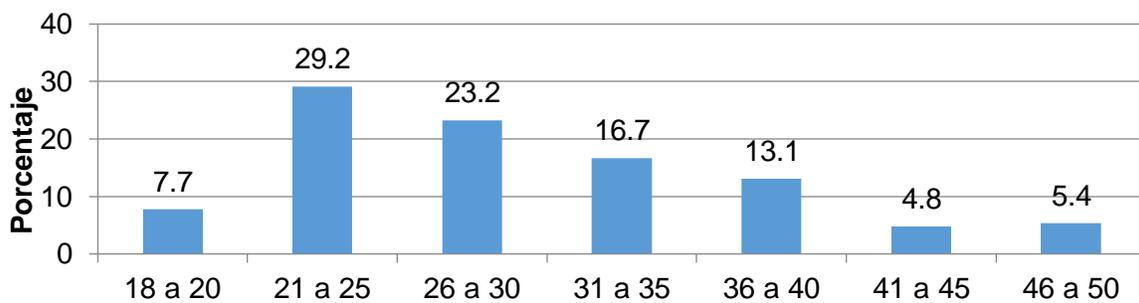
**Físicos:**

Expediente clínico físico o electrónico, Sistema de cómputo con acceso al Sistema electrónico de consulta del expediente clínico del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## Resultados:

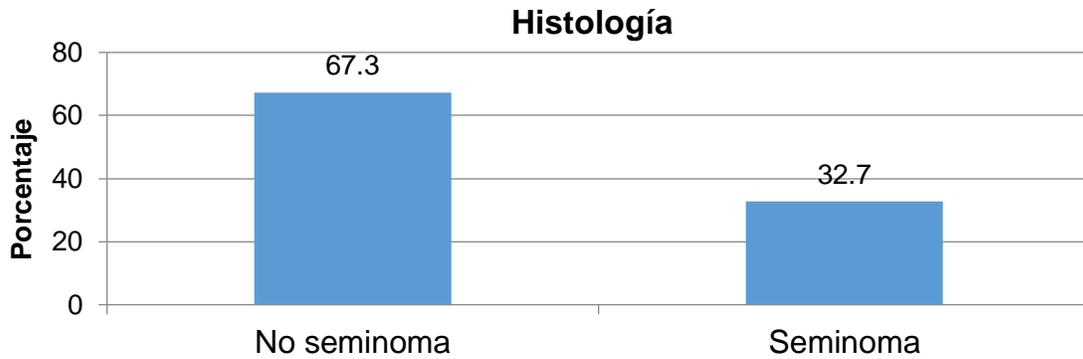
Dentro de los objetivos primarios de nuestro estudio, se encontraba el describir las características clínicas de los pacientes con tumores germinales que presentan neutropenia febril que reciben quimioterapia con esquema BEP como tratamiento de primera línea y determinar si éstas (edad, histología, sitios de metástasis, marcadores tumorales, grupo pronóstico, tasa de filtración glomerular y número de ciclos de quimioterapia) se asocian con la presencia de neutropenia y fiebre. Se analizaron los expedientes de 168 pacientes de los cuales obtuvimos los siguientes resultados:

Encontramos que la media de edad de nuestros pacientes es de 29.6 años, con una edad mínima de 18 años y una máxima de 50 años. La mayoría de los pacientes fueron menores de 35 años 76% (127) (gráfica 1)



**Gráfica 1** porcentaje de pacientes por rango de edad.

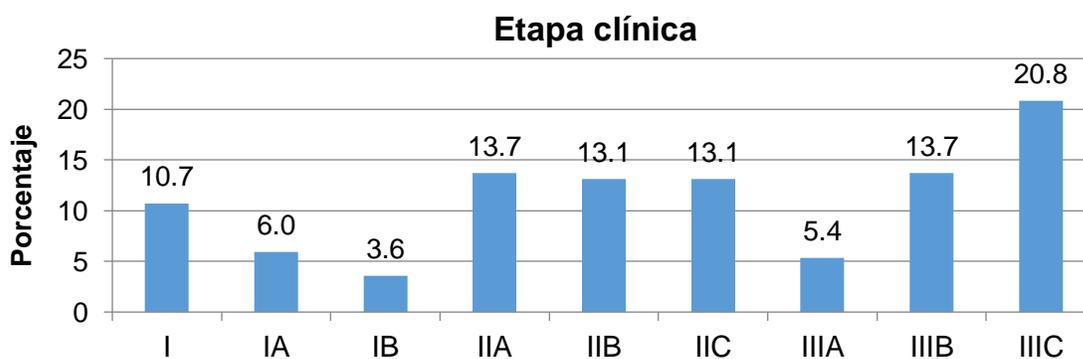
La histología más frecuente fue la de no seminoma que represento 67.3% (113) vs seminoma que represento el 32.7% (55). Gráfica 2



**Gráfica 2:** Histología.

De acuerdo a la etapa clínica la distribución fue la siguiente:

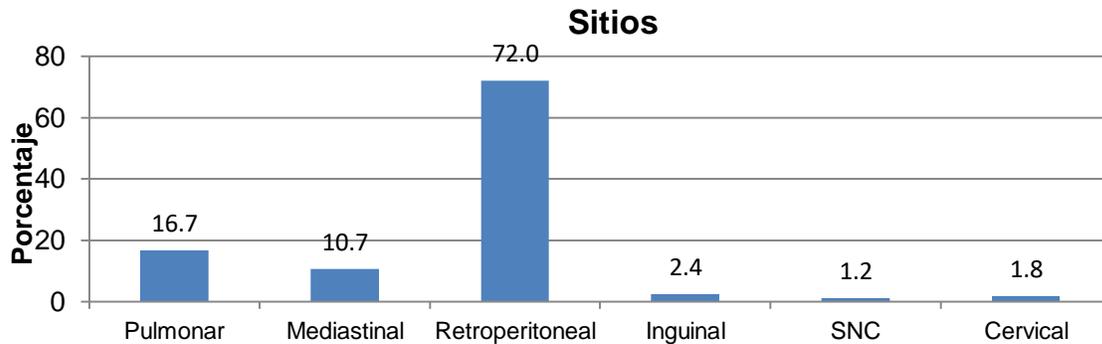
Etapa clínica I 10.7% (18);  
 Etapa clínica IA 6% (10);  
 Etapa clínica IB 3.6% (6);  
 Etapa clínica IIA 13.7% (23);  
 Etapa clínica IIB 13.1%(22);  
 Etapa clínica IIC 13.1%(22);  
 Etapa clínica IIIA 5.4% (9);  
 Etapa clínica IIIB 13.7%(23);  
 Etapa clínica IIIC 20.8%(35);  
 (Gráfica 3).



**Gráfica 3:** Etapa clínica.

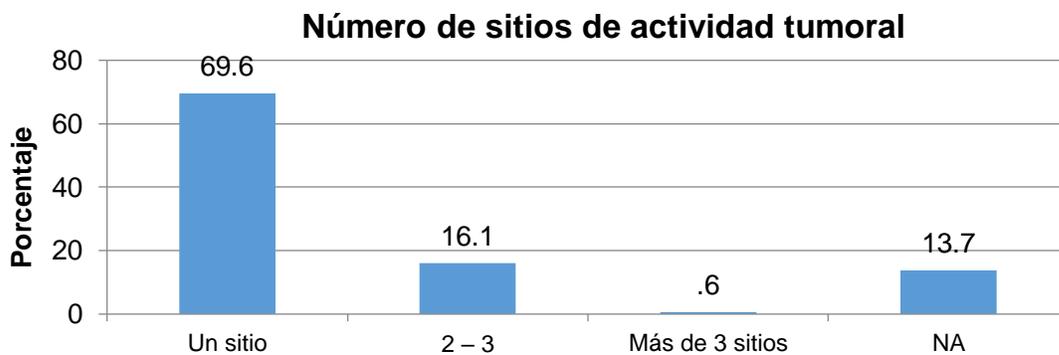
En cuanto a los sitios de actividad metastásica, encontramos que la actividad pulmonar se encontró en 28 pacientes que represento el 16.7 % con actividad mediastinal hubo

10.7%(18); el principal sitio de actividad fue retroperitoneal con el 72%(121); inguinal 2.4%(4); SNC 1.2%(2); cervical 1.8%(3); (Gráfica 4).



**Gráfica 4:** Sitios de metástasis.

Los pacientes con un sitio de actividad tumoral representaron el 69.6%(117); con 2 – 3 representaron el 16.1%(27); y con más de 3 sitios representaron el 0.6%(1); (Gráfica 5).



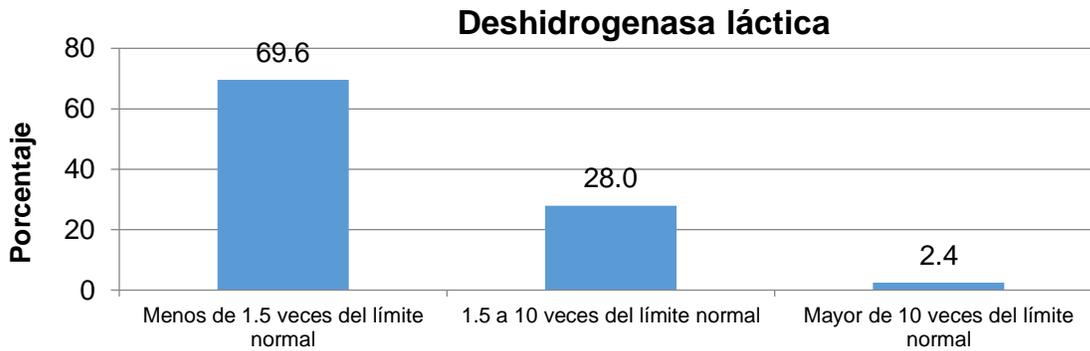
**Gráfica 5:** Número de sitios de actividad tumoral.

Los 3 marcadores que se elevan en esta neoplasia son la Deshidrogenasa láctica (DHL), la Fracción beta de la gonadotropina corionica humana y la alfa feto proteína. La elevación de estos en nuestro estudio, se encontró de la siguiente manera.

DHL con elevación menor de 1.5 veces el límite normal 69.6% (117).

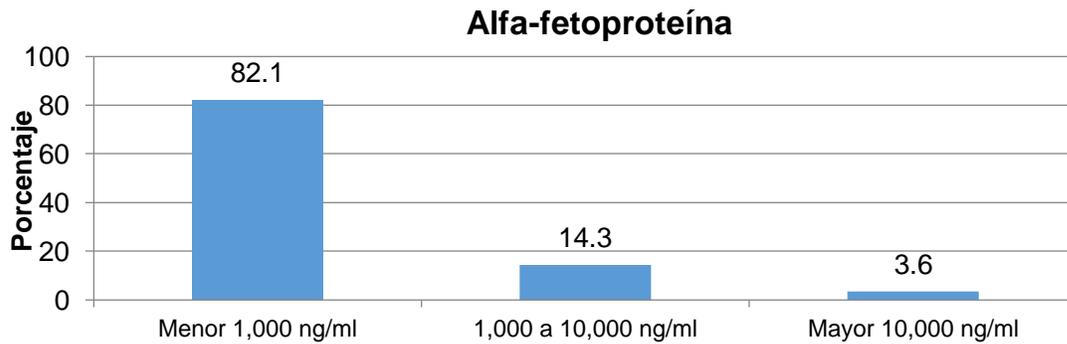
Con elevación de 1.5 a 10 veces del limite superior normal 28%(47).

Con elevación mayor de 10 veces del límite normal representaron el 2.4%(4); (Gráfica 6).



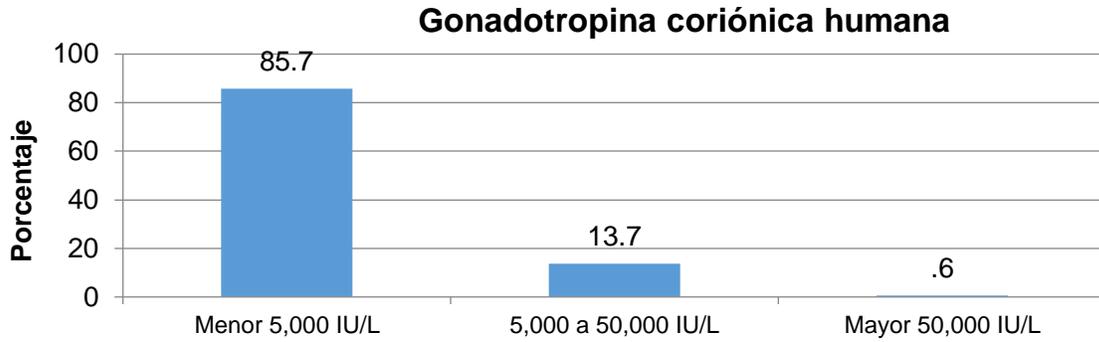
**Gráfica 6:** Deshidrogenasa láctica.

La alfa-fetoproteína menor 1,000 ng/ml se encontró en el 82.1%(138);  
Con 1,000 a 10,000 ng/ml en el 14.3%(24); y con mayor a 10,000 ng/ml en el 3.6%(6);  
(Gráfica 7).



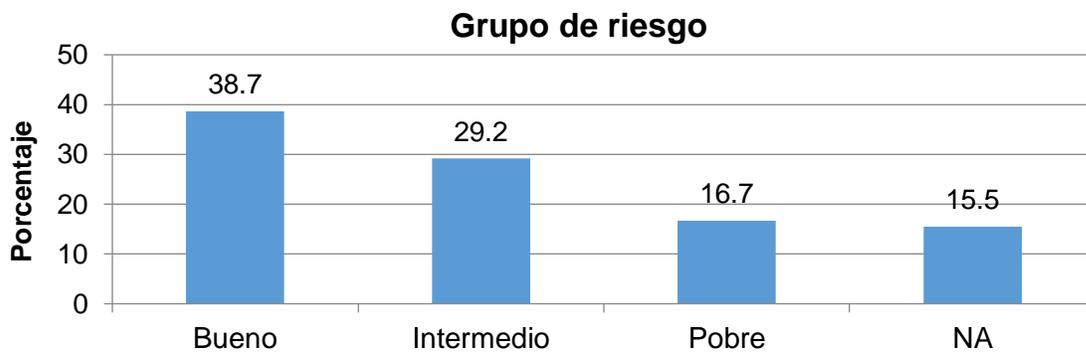
**Gráfica 7:** Alfa-fetoproteína.

En cuanto a la gonadotropina coriónica humana, se encontró menor a 5,000 iu/l en el 85.7%(144); con 5,000 a 50,000 iu/l en el 13.7%(23); y mayor a 50,000 iu/l en el 0.6%(1);  
(Gráfica 8).



**Gráfica 8:** Gonadotropina coriónica humana.

Al estratificar a los pacientes por grupo de riesgo se encontró que pertenecieron al grupo de buen riesgo el 38.7%(65); intermedio el 29.2%(49); y con pobre el 16.7%(28); (Gráfica 9).



**Gráfica 9:** Grupo de riesgo.

En cuanto a la relación de estas variables con la presentación de neutropenia febril se encontraron los siguientes resultados.

Al relacionar la presencia de neutropenia con número de ciclos y grupo de edad se encontraron los resultados de la tabla 1

Neutropenia febril	Quinquenio							
	18 a 20	21 a 25	26 a 30	31 a 35	36 a 40	41 a 45	46 a 50	Total
1er	1	5	4	1	2	0	2	15
	7.7%	10.2%	10.3%	3.6%	9.1%	0.0%	22.2%	8.9%
2do	0	2	2	1	1	2	0	8
	0.0%	4.1%	5.1%	3.6%	4.5%	25.0%	0.0%	4.8%
3er	0	2	1	2	0	0	1	6
	0.0%	4.1%	2.6%	7.1%	0.0%	0.0%	11.1%	3.6%
4to	0	2	1	0	0	0	0	3
	0.0%	4.1%	2.6%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.8%
No	12	38	31	24	19	6	6	136
	92.3%	77.6%	79.5%	85.7%	86.4%	75.0%	66.7%	81.0%
Total	13	49	39	28	22	8	9	168
	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

**Tabla 1:** Comparación de neutropenia febril y quinquenio. *valor de p= 0.783.*

Al relacionar la histología con la presencia de neutropenia febril y el número de ciclos recibidos se encontraron los resultados de la tabla 2

Neutropenia febril	Histología		
	No seminoma	Seminoma	Total
1er	7	8	15
	6.2%	14.5%	8.9%
2do	6	2	8
	5.3%	3.6%	4.8%
3er	2	4	6
	1.8%	7.3%	3.6%
4to	1	2	3
	.9%	3.6%	1.8%
No	97	39	136
	85.8%	70.9%	81.0%
Total	113	55	168
	100%	100%	100%

**Tabla 2:** Comparación de neutropenia febril e histología. *valor de p= 0.36.*

Al relacionar la etapa clínica con el número de ciclos de quimioterapia se obtuvieron los siguientes resultados:

Neutropenia febril	Etapa clínica									
	I	IA	IB	IIA	IIB	IIC	IIIA	IIIB	IIIC	Total
1er	1	1	0	0	2	1	1	4	5	15
	5.6%	10.0%	0.0%	0.0%	9.1%	4.5%	11.1%	17.4%	14.3%	8.9%
2do	0	0	0	0	1	0	0	1	6	8
	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	4.5%	0.0%	0.0%	4.3%	17.1%	4.8%

<b>3er</b>	0	0	0	1	1	1	0	1	2	6
	0.0%	0.0%	0.0%	4.3%	4.5%	4.5%	0.0%	4.3%	5.7%	3.6%
<b>4to</b>	0	0	0	0	1	1	0	0	1	3
	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	4.5%	4.5%	0.0%	0.0%	2.9%	1.8%
<b>No</b>	17	9	6	22	17	19	8	17	21	136
	94.4%	90.0%	100%	95.7%	77.3%	86.4%	88.9%	73.9%	60.0%	81.0%
<b>Total</b>	18	10	6	23	22	22	9	23	35	168
	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

**Tabla 3:** Comparación de neutropenia febril y etapa clínica.  $p= 0.005$ .

De acuerdo a los grupos de riesgo, los hallazgos fueron los siguientes:

Neutropenia febril	Grupo de riesgo				
	Bueno	Intermedio	Pobre	NA	Total
<b>1er</b>	3	7	5	0	15
	4.6%	14.3%	17.9%	0.0%	8.9%
<b>2do</b>	1	2	5	0	8
	1.5%	4.1%	17.9%	0.0%	4.8%
<b>3er</b>	3	2	1	0	6
	4.6%	4.1%	3.6%	0.0%	3.6%
<b>4to</b>	2	1	0	0	3
	3.1%	2.0%	0.0%	0.0%	1.8%
<b>No</b>	56	37	17	26	136
	86.2%	75.5%	60.7%	100%	81.0%
<b>Total</b>	65	49	28	26	168
	100%	100%	100%	100%	100%

**Tabla 4:** Comparación de neutropenia febril y grupo de riesgo. valor de  $p= 0.010$ .

Relacionado con la tasa de filtración glomerular se encontró:

Neutropenia febril	Filtrado glomerular			
	menos de 75 ml/min	80 a 100 ml/min	Más de 100 ml/min	Total
<b>1er</b>	3	5	7	15
	37.5%	16.1%	5.4%	8.9%
<b>2do</b>	2	1	5	8
	25.0%	3.2%	3.9%	4.8%
<b>3er</b>	1	1	4	6
	12.5%	3.2%	3.1%	3.6%
<b>4to</b>	0	0	3	3
	0.0%	0.0%	2.3%	1.8%
<b>No</b>	2	24	110	136

	25.0%	77.4%	85.3%	81.0%
<b>Total</b>	8	31	129	168
	100%	100%	100%	100%

**Tabla 5:** Comparación de neutropenia febril y filtrado glomerular. valor de  $p= 0.013$

En cuanto a la elevación de los marcadores los resultados se encuentran en la s tablas 6, 7 y 8.

Neutropenia febril	Deshidrogenasa láctica			Total
	Menos de 1.5 veces del límite normal	1.5 a 10 veces del límite normal	Mayor de 10 veces del límite normal	
1er	7	7	1	15
	6.0%	14.9%	25.0%	8.9%
2do	5	3	0	8
	4.3%	6.4%	0.0%	4.8%
3er	5	1	0	6
	4.3%	2.1%	0.0%	3.6%
4to	1	2	0	3
	.9%	4.3%	0.0%	1.8%
No	99	34	3	136
	84.6%	72.3%	75.0%	81.0%
Total	117	47	4	168
	100%	100%	100%	100%

**Tabla 6:** Comparación de neutropenia febril y deshidrogenasa láctica.  $p= 0.082$ .

Neutropenia febril	Alfa-fetoproteína			Total
	Menor 1,000 ng/ml	1,000 a 10,000 ng/ml	Mayor 10,000 ng/ml	
1er	12	2	1	15
	8.7%	8.3%	16.7%	8.9%
2do	3	3	2	8
	2.2%	12.5%	33.3%	4.8%
3er	6	0	0	6
	4.3%	0.0%	0.0%	3.6%
4to	3	0	0	3
	2.2%	0.0%	0.0%	1.8%
No	114	19	3	136
	82.6%	79.2%	50.0%	81.0%
Total	138	24	6	168
	100%	100%	100%	100%

**Tabla 7:** Comparación de neutropenia febril y alfa-fetoproteína.  $p= 0.241$

Neutropenia febril	Gonadotropina coriónica humana			
	Menor 5,000 IU/L	5,000 a 50,000 IU/L	Mayor 50,000 IU/L	Total
1er	10	4	1	15
	6.9%	17.4%	100%	8.9%
2do	8	0	0	8
	5.6%	0.0%	0.0%	4.8%
3er	5	1	0	6
	3.5%	4.3%	0.0%	3.6%
4to	2	1	0	3
	1.4%	4.3%	0.0%	1.8%
No	119	17	0	136
	82.6%	73.9%	0.0%	81.0%
Total	144	23	1	168
	100%	100%	100%	100%

**Tabla 8:** Comparación de neutropenia febril y gonadotropina coriónica humana.  $p=0.203$

Al analizar los sitios de actividad tumoral el único que tuvo relación fue la presencia de actividad mediastinal :

Neutropenia febril	Sitio Mediastinal		
	Sí	No	Total
1er	4	11	15
	22.2%	8.7%	10.3%
2do	4	4	8
	22.2%	3.1%	5.5%
3er	2	4	6
	11.1%	3.1%	4.1%
4to	1	2	3
	5.6%	1.6%	2.1%
No	7	106	113
	38.9%	83.5%	77.9%
Total	18	127	145
	100%	100%	100%

**Tabla 9:** Comparación de neutropenia febril y actividad en sitio mediastinal. valor de  $p=0.003$

Neutropenia febril	Grado de anemia				
	Sin anemia	1	2	3	Total
1er	2	2	7	4	15
	3.4%	3.0%	25.0%	28.6%	8.9%
2do	0	4	4	0	8
	0.0%	6.0%	14.3%	0.0%	4.8%
3er	0	2	3	1	6
	0.0%	3.0%	10.7%	7.1%	3.6%
4to	0	1	1	1	3
	0.0%	1.5%	3.6%	7.1%	1.8%
No	57	58	13	8	136
	96.6%	86.6%	46.4%	57.1%	81.0%
Total	59	67	28	14	168
	100%	100%	100%	100%	100%

**Tabla x:** Comparación de neutropenia febril y grado de anemia.  $p= 0.003$ .

Neutropenia febril	Grado de trombocitopenia					
	Sin trombocitopenia	1	2	3	4	Total
1er	1	3	3	1	7	15
	1.3%	8.3%	9.1%	6.7%	77.8%	8.9%
2do	1	0	2	4	1	8
	1.3%	0.0%	6.1%	26.7%	11.1%	4.8%
3er	0	0	4	1	1	6
	0.0%	0.0%	12.1%	6.7%	11.1%	3.6%
4to	0	0	3	0	0	3
	0.0%	0.0%	9.1%	0.0%	0.0%	1.8%
No	73	33	21	9	0	136
	97.3%	91.7%	63.6%	60.0%	0.0%	81.0%
Total	75	36	33	15	9	168
	100%	100%	100%	100%	100%	100%

**Tabla x:** Comparación de neutropenia febril y grado de trombocitopenia. valor de  $p= 0.005$

Neutropenia febril	Grado de neutropenia					
	Sin neutropenia	1	2	3	4	Total
1er	0	0	0	0	15	15

	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	22.4%	8.9%
<b>2do</b>	0	0	0	0	8	8
	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	11.9%	4.8%
<b>3er</b>	0	0	0	0	6	6
	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	9.0%	3.6%
<b>4to</b>	0	0	0	0	3	3
	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	4.5%	1.8%
<b>No</b>	11	25	20	45	35	136
	100%	100%	100%	100%	52.2%	81.0%
<b>Total</b>	11	25	20	45	67	168
	100%	100%	100%	100%	100%	100%

**Tabla x:** Comparación de neutropenia febril y grado de neutropenia.  $p= 0.005$ .

## DISCUSIÓN.

A pesar de los avances en el tratamiento de los eventos adversos asociados a la quimioterapia, la neutropenia febril continúa siendo una de las complicaciones más graves, la cual no únicamente compromete la vida del paciente, sino que además disminuye la eficacia de la quimioterapia debido a la necesidad de reducción de dosis y retraso en la continuidad de tratamiento, afectando de manera desfavorable en los resultados pronósticos. Además del incremento en los costos de hospitalización.

Se ha reportado en estudios clínicos que, el esquema estándar de tratamiento de primera línea BEP, presenta una incidencia de neutropenia febril menor del 20%, por lo que, de acuerdo a guías internacionales el uso de factor estimulante de colonia de granulocitos no está recomendada como profilaxis primaria. Sin embargo una serie de estudios, en población no mexicana, han intentado identificar factores de riesgo confiables que predicen el desarrollo de neutropenia febril y basado en los hallazgos de dichos estudios, las guías actuales sugieren que tanto la intención del tratamiento como los factores de riesgo del paciente deben considerarse para determinar el riesgo general de Neutropenia Febril y recomiendan tratamientos adaptados al riesgo, incluyendo el uso de factores estimulantes de colonia de granulocitos.

Por lo anterior, nosotros evaluamos de manera retrospectiva las características clínicas de pacientes con tumores germinales que presentan neutropenia febril con esquema de primera línea BEP para valorar su asociación con la presencia de Neutropenia y fiebre.

En el presente estudio, la incidencia de Neutropenia febril fue del 19%, lo cual es similar a lo obtenido en otras poblaciones y a lo descrito en los estudios clínicos.

La media de nuestros pacientes fue 29.6 años, que al compararlo con el estudio de Nishikawa fue menor, ya que ellos la reportan en 34 años. Al igual que lo reportado, la histología no seminoma fue más frecuente, encontrándose en un 67.3% de los casos y la etapa clínica IIIC fue la más reportada en 20.8%. El principal sitio de actividad tumoral fue el retroperitoneo y el grupo de riesgo bueno que fue del 38.7% menor al o reportado de 46.5%.

Al analizar las variables obtuvimos que los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de neutropenia febril fueron la etapa clínica IIIB y IIIC ( $p=0.005$ ), lo cual representa mayor carga tumoral, siendo esto más frecuente durante el primer y segundo ciclo de tratamiento. En cuanto al grupo de riesgo, en el de pobre pronóstico se encontró la mayor incidencia de Neutropenia febril ( $p=0.010$ ), siendo más frecuente durante el primer ciclo (8.9 %) y segundo ciclo (4.8%) de tratamiento.

En cuanto a las otras variables estudiadas, se encontró que la NF se asoció con una TFG menor a 75 ml/min ( $p=0.013$ ) y el sitio de actividad tumoral, en el cual se presentó con mayor frecuencia a nivel mediastinal ( $p=0.003$ ). Por otra parte, si bien no fue estadísticamente significativo, hubo una tendencia al desarrollo de neutropenia febril en pacientes mayores de 40 años.

Comparando nuestros resultados con los de Nishikawa et al., su población fue menor a la nuestra, 86 vs 168 pacientes. En dicho estudio, los esquemas de quimioterapia utilizados estaban basados en platino, entre ellos bleomicina-etoposido-cisplatino (BEP) y paclitaxel- ifosfamida-cisplatino (TIP), nosotros únicamente analizamos pacientes con BEP que es el esquema de primera línea y el más utilizado en nuestra unidad. Reportaron una incidencia de neutropenia febril de 39.5%, lo cual es más alto de lo previamente reportado en la literatura, en nuestro estudio encontramos una incidencia de 19.1 %.

Nishikawa demostró que entre diversos factores clínicos, la baja tasa de filtración glomerular estimada y los niveles de albúmina bajos eran factores de riesgo independientes para el desarrollo de neutropenia febril. Si bien en nuestro estudio no se pudieron obtener los valores de albumina debido a que no se solicita de manera rutinaria y no se encontró reportada en la mayoría de los expedientes de nuestros pacientes, se obtuvo la misma asociación en cuanto a la disminución de la tasa de filtrado glomerular y el desarrollo de neutropenia febril.

En conclusión la incidencia de Neutropenia febril en pacientes con tumores de células germinales tratados con esquema bleomicina, etoposido, cisplatino en un centro de referencia oncológica de la seguridad social mexicana, corresponde de manera similar a lo reportado en estudios clínicos y diferentes poblaciones, siendo del 19%, identificándose características clínicas asociadas a su desarrollo como la baja tasa de filtrado glomerular estimada, el grupo pronóstico de pobre riesgo, la etapa clínica avanzada y el sitio de actividad tumoral a nivel mediastinal. Por lo cual se considera, son características clínicas que se deberán tomar en cuenta para decidir el uso de profilaxis primaria con factor estimulante de colonias de granulocitos en este grupo de pacientes y así evitar complicaciones secundarias al desarrollo de Neutropenia Febril y afectar el pronóstico de los pacientes, así como disminuir los costos hospitalarios que conlleva.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Nishikawa M, Miyake H and Fujisawa M. Identification of risk factors predicting febrile neutropenia in patients with metastatic germ cell tumors receiving cisplatin based combination chemotherapy. *International Journal of Urology* 2017 March 13; 1-2.
2. A. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol.* 2007; 18:917-24.
3. NCCN Guidelines Version 2.2020 Testicular Cancer
4. Schilling MB, Parks C, Deeter RG. Costs and outcomes associated with hospitalized cancer patients with neutropenic complications: a retrospective study. *Exp Ther Med* 2011; 2: 859–866.
5. Patel K, West HJ, Febrile Neutropenia. *JAMA Oncol.* 2017; 3(12): 1751.
6. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 November 27, 2017
7. Klastersky, J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 27 (Suppl 5): v111–v118, 2016
8. Rivas Llamas et al Consenso de manejo de neutropenia febril *Rev Hematol Mex* 2014; 15 (Supl. 2): S207-S268.
9. Rapoport B., Aapro M, Paesmans M., Febrile neutropenia (FN) occurrence outside clinical trials: occurrence and predictive factors in adult patients treated with chemotherapy and an expected moderate FN risk. Rationale and design of a real-world prospective, observational, multinational study. *BMC Cancer* (2018) 18:917-924
10. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer* 2011 May 1; 117 (9): 1917-27.
11. Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, Armitage JO Colony-Stimulating Factors for Febrile Neutropenia during Cancer Therapy. *N Engl J Med* 2013; 368:1131-9.

12. Truong J, Lee EK, Trudeau ME, Chan KK. Interpreting febrile neutropenia rates from randomized, controlled trials for consideration of primary prophylaxis in the real world: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2016 apr; 27(4): 608-18
13. Apro MS, Bohlius J, Cameron DA et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors. *Eur J Cancer.* 2011 jan; 47 (1): 8-32
14. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987; 316:1435-1440
15. Terbuch A, Posch F., Partl R et al Risk stratification for febrile neutropenia in patients with testicular germ cell tumors *Cancer Medicine* 2018; 7(2): 508-514.

### Cronograma de Actividades:

PROCEDIMIENTO	Enero 2019	feb 2020	mar 2020	abril 2020	May 2020	Jun 2020	Jul 2020	agosto 2020
Elaboración de antecedentes y marco teórico.	X							
Solicitud de evaluación por el CLIS.		X	X					
Recolección de datos en expedientes de pacientes seleccionados				X	X			
Determinación de resultados.						X		
Análisis de resultados.						X	X	
Impresión del trabajo de investigación								X

### Anexos

## ANEXO 1. ESCALA PRONÓSTICA DE LA IGCCCG.

### GRUPO DE BUEN PRONÓSTICO

<b>No seminoma (56% de los casos)</b> SLP a 5 años 89% SG a 5 años 92%	<b>Todos los siguientes criterios:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tumor primario retroperitoneal o testicular</li><li>• Sin metástasis viscerales (excepto pulmonar)</li><li>• AFP &lt; 1,000 ng/ml</li><li>• HGC &lt; 5,000 IU/L</li><li>• HDL &lt; 1.5 x LSN.</li></ul>
<b>Seminoma (90% de los casos)</b> SLP a 5 años 82% SG a 5 años 86%	<b>Todos los siguientes criterios:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Cualquier sitio primario</li><li>• Sin metástasis viscerales (excepto pulmonar)</li><li>• AFP normal</li><li>• Cualquier HGC</li><li>• Cualquier DHL.</li></ul>

### GRUPO DE PRONOSTICO INTERMEDIO.

<b>No seminoma (28% de los casos)</b> SLP a 5 años 75% SG a 5 años 80%	<b>Todos los siguientes criterios:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tumor primario retroperitoneal o testicular</li><li>• Sin metástasis viscerales (excepto pulmonar)</li><li>• AFP 1,000-10,000 ng/ml</li><li>• HGC 5,000-50,000 IU/L</li><li>• HDL 1.5-10 x LSN.</li></ul>
<b>Seminoma (10% de los casos)</b> SLP a 5 años 67% SG a 5 años 72%	<b>Todos los siguientes criterios:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Cualquier sitio primario</li><li>• Metástasis viscerales no pulmonares</li><li>• AFP normal</li><li>• Cualquier HGC</li><li>• Cualquier DHL.</li></ul>

### GRUPO DE MAL PRONÓSTICO.

<b>No seminoma (16% de los casos)</b> <b>SLP a 5 años 41%</b> <b>SG a 5 años 48%</b>	<b>Todos los siguientes criterios:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor primario mediastino</li> <li>• Metástasis viscerales no pulmonares.</li> <li>• AFP &gt; 10,000 ng/ml</li> <li>• HGC &gt; 50,000 IU/L</li> <li>• HDL &gt; 10 x LSN.</li> </ul>
<b>Seminoma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ningún paciente es clasificado como de mal pronóstico.</li> </ul>

## Anexo 2

### Esquema de BEP

**Bleomicina 30 UI días 1, 8 y 15 o días 2,9 y 16**

**Etoposido 100 mg /m2 Días 1 a 5 Cada 21 días.**

**Cisplatino 20mg /m2 Días 1 a 5 Cada 21 días.**

### Esquema EP

**Etoposido 100 mg /m2 Días 1 a 5 Cada 21 días.**

**Cisplatino 20mg /m2 Días 1 a 5 Cada 21 días.**

## ANEXO 3. TOXICIDAD HEMATOLOGICA (National Cancer Institute).

Evento Adverso	1	2	3	4
<b>Hemoglobina</b>	<LIN - 10.0 g/dL	8.0 - <10.0 g/dL	6.5 - <8.0 g/dL	<6.5 g/dL
<b>Leucocitos Totales</b>	<LIN - 3000/mm <sup>3</sup>	2000 - <3000/mm <sup>3</sup>	1000 - <2000/mm <sup>3</sup>	<1000/mm <sup>3</sup>
<b>Neutrófilos</b>	1500 - <2000/mm <sup>3</sup>	1000 - <1500/mm <sup>3</sup>	500 - <1000/mm <sup>3</sup>	<500/mm <sup>3</sup>
<b>Plaquetas</b>	<LIN - 75,000/mm <sup>3</sup>	50,000 - <75,000/mm <sup>3</sup>	10,000 - <50,000/mm <sup>3</sup>	<10,000/mm <sup>3</sup>