



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

**BEP VS EP EN PACIENTES CON TUMOR GERMINAL NO
SEMINOMATOSO EC III PRONÓSTICO
INTERMEDIO/POBRE: ESTUDIO COHORTE
RETROSPECTIVO.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

Dr. CARLOS ARTURO GONZÁLEZ NÚÑEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. NORA SOBREVILLA MORENO



CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2021



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.

TLALPAN, CIUDAD DE MÉXICO. AGOSTO 2021

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA



AUTORIZACIONES

DR. CARLOS ARTURO GONZÁLEZ NÚÑEZ
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCERLOGÍA
AUTOR

DRA. NORA SOBREVILLA MORENO
MEDICO ADJUNTO, SERVICIO DE UROLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCERLOGÍA
ASESOR

DR RAFAEL VÁZQUEZ ROMO
SUBDIRECTOR DE EDUCACIÓN MÉDICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCERLOGÍA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACIÓN.....	10
MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES	40
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	42
ANEXO	46

INTRODUCCIÓN

Los tumores testiculares son una neoplasia poco común, se ha reportado una incidencia de 0.14 por cada 100,000 habitantes, encontrándose en el lugar 28 en sitio de frecuencia a nivel mundial, acorde al GLOBOCAN (1) Dividiendo el reporte del GLOBOCAN por sexo, los tumores testiculares se encuentran en el sitio 21 de frecuencia. Los tumores testiculares representan el primer lugar en incidencia en hombres entre 15 y 39 años. El 95% corresponde a tumores de células germinales (1) (2). En México, la incidencia difiere a lo reportado a nivel mundial, representa el 16vo tumor más frecuente con una incidencia de 0.36 por cada 100,000 habitantes. En hombres, se sitúa en el 9no lugar en frecuencia (2). Considerando que el cáncer testicular es el más común en adultos jóvenes nos crea un problema de salud pública ya que existe una afectación dentro de una población económicamente productiva. (3) El cáncer testicular es una neoplasia con una alta tasa de curación, hasta 100% a 5 años en estadio clínico I, disminuyendo a un 80% en un escenario metastásico (4). Dicha tasa de curación puede variar acorde a la histología de los tumores germinales, los cuales pueden dividirse en dos grandes grupos: seminomas y no seminomas (4), acorde a la clasificación de la Organización mundial de la Salud del

2016 (5). La importancia de esta clasificación radica tanto en el pronóstico como en el tratamiento. En cuanto al pronóstico, existe un consenso internacional el cual clasifica a los tumores germinales avanzados en pronóstico bueno, intermedio y pobre de acuerdo a su supervivencia global (6). Un pronóstico intermedio se define como aquel paciente con primario de testículo o retroperitoneo, metástasis no visceral, con alfafetoproteína (AFP) entre 1,000 a 10,000 ng/mL, hormona coriónica humana (HCG) entre 5,000 y 50,000 ui/L o deshidrogenasa láctica (DHL) 1.5 veces hasta 10 veces por encima del punto corte normal. Un pobre pronóstico se define como aquel que presenta un primario de mediastino, metástasis visceral, AFP >10,000 ng/mL, HCG >50,000 ui/L o DHL >10 veces por el limite alto normal. Considerando esta clasificación, aquéllos con pronóstico intermedio representan el 28% de todos los tumores no seminomatosos, con una sobrevida a 5 años del 80% vs 48% en aquellos con pobre pronóstico, mismo que representa el 16% de los tumores no seminomatosos (6). Los tumores germinales no seminomatosos de pronóstico intermedio o pobre son manejados con 4 ciclos de quimioterapia basada en el esquema BEP: bleomicina, etopósido y cisplatino, siendo este el esquema de elección recomendado en distintas guías internacionales

(4) (7). La recomendación surge a partir de un ensayo clínico aleatorizado donde se comparó bleomicina, vinblastina y cisplatino (PVB) vs BEP. Este estudio demostró beneficio de BEP en supervivencia libre de enfermedad y en tasas de respuesta, en comparación con PBV y menor toxicidad (8). Sin embargo, uno de los principales eventos adversos asociados a la bleomicina es la toxicidad pulmonar, misma que podría ser fatal hasta en 1-3% de los pacientes (9), por lo que se propuso modificar el esquema para excluir este medicamento. Se realizó un estudio de no inferioridad aleatorizado por el Dr. De Wit et al. para evaluar la eficacia de un esquema sin bleomicina en las tasas de respuesta y la supervivencia libre de progresión en pacientes con Tumor germinal no seminomatoso de buen pronóstico. El estudio no logró su objetivo de demostrar la no inferioridad de EP frente a BEP, reportando una tasa de respuesta objetiva de 95% vs 87% en aquellos que fueron manejados con EP. Una crítica al estudio realizado fue que la dosis acumulada por ciclo de etopósido fue menor a la dosis estándar de 500 mg/m². En este estudio, la dosis acumulada por ciclo de etopósido fue de 360 mg/m², lo cual podría explicar las bajas tasas de respuesta obtenidas (10). Dicha conclusión en cuanto a la dosis de etopósido fue observada en un

ensayo clínico realizado por GC Toner y colaboradores. Dicho estudio buscaba comparar la supervivencia global en pacientes con tumor germinal de buen pronóstico, siendo manejados con BEP por 3 ciclos vs BEP por 4 ciclos. Aquellos con 4 ciclos recibieron un esquema modificado con una dosis menor de bleomicina y etopósido. Probablemente esta reducción de dosis explicaría el porque dicho brazo presento un peor desenlace en cuanto a la supervivencia global comparado con el brazo A, donde se utilizó BEP por 3 ciclos a dosis estándar (11). En el 2007, el Dr. Culine et al. publicaron un ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad comparando BEP x 4 ciclos vs EP x 4 ciclos en pacientes con tumor germinal no seminomatoso de buen pronóstico. Se logró mostrar que EP x 4 ciclos era no inferior a BEP x 4 ciclos, alcanzando tasas de respuesta similares. Lo anterior se refleja en distintas guías internacionales las cuales recomiendan BEP x 3 ciclos o EP x 4 ciclos como equivalentes para el tratamiento de tumores germinales de buen pronóstico (12) .

A finales de 2019 se reportaron casos de neumonía asociados a una variante de coronavirus, SARS-CoV-2, y en marzo del 2020 se declaró la pandemia por la OMS asociado a COVID-19. Entre las

complicaciones por SARS-COV2 se encuentra la neumopatía crónica. (13). Uno de los riesgos ante dicha patología es el aumento de complicaciones en pacientes manejados con quimioterapia, por ejemplo, toxicidad pulmonar asociada a bleomicina en un paciente con neumopatía asociada a SARS-CoV2, lo cual ha creado la necesidad de crear estrategias terapéuticas en esta pandemia (14). Al mismo tiempo la pandemia ha creado problemas logísticos donde países como Australia o el Reino Unido han presentado desabasto de medicamentos, siendo uno de ellos la bleomicina (15). Lo anterior ha sido un problema en nuestro país donde la omisión de bleomicina por riesgo de neumonitis o por problemas logísticos es un escenario constante en nuestra práctica.

Hasta donde nosotros conocemos, no existe evidencia de la no inferioridad de esquemas sin bleomicina en comparación con el esquema convencional BEP en pacientes con tumor germinal no seminoma avanzado de pronóstico intermedio o pobre.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Si bien la alternativa de dar un tratamiento con esquema EPx4 en vez de BEPx4 se considera un estándar de tratamiento para pacientes con tumores germinales no seminomatosos de buen pronóstico de acuerdo a la clasificación de la IGCCCG, no existen estudios que evalúen la eficacia de un esquema sin bleomicina en aquellos pacientes con pronóstico intermedio o pobre. En estos pacientes se considera que un esquema intensivo con quimioterapia a las dosis convencionales y que incluya los 3 fármacos es necesario para incrementar al máximo la probabilidad de respuestas completas y de supervivencia a largo plazo.

Sin embargo, la pandemia por COVID-19 ha reducido la disponibilidad de ciertos medicamentos de quimioterapia. Un ejemplo es el desabasto de bleomicina en países como Australia o el Reino Unido. (15) Esto ha obligado a los médicos a utilizar esquemas alternativos en pacientes con TGnS avanzados de riesgo intermedio o pobre. Una de las modificaciones más frecuentes en nuestra institución es la omisión de bleomicina del esquema BEP convencional. Es

importante documentar el impacto de estas modificaciones en los desenlaces oncológicos de estos pacientes.

JUSTIFICACIÓN

Los tumores germinales son considerados tumores altamente curativos, esto a partir de la introducción del platino hace 40 años, logrando tasas de respuesta de hasta 100%. Inclusive en aquellos pacientes con enfermedad metastásica es posible obtener tasas de curación de hasta 70-80%. Considerando que el platino es la droga más activa en estos tumores. Si bien las modificaciones en cuanto a ciclos o la ausencia de bleomicina al esquema BEP estándar en etapas clínicas más tempranas no representa un riesgo para los pacientes en cuanto a tasas de respuesta o supervivencia global, (16) Existe un área gris en cuanto a los desenlaces en aquellos pacientes con pronóstico intermedio o pobre, sobretodo con la exclusión de la bleomicina. Considerando el panorama actual en el cual una de las secuelas de la SARS-CoV-2 es la neumopatía crónica y que en los últimos años la producción y distribución de algunos fármacos de quimioterapia ha disminuido, en especial con la pandemia por COVID-19, es probable que muchos

pacientes no sean candidatos para el manejo con bleomicina, ya sea por secuelas asociados a COVID-19 o por problemas logísticos. (15). Es necesario valorar la importancia de la bleomicina en este grupo de pacientes, para valorar si ante el contexto epidemiológico que vivimos, es válido excluir la bleomicina sin afectar la supervivencia global, supervivencia libre de progresión o tasas de respuesta de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional tipo cohorte retrospectivo. Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico de Tumor Germinal no Seminomatoso (TGnS) de pronóstico intermedio o pobre, Estadio clínico IIIB-IIIC acorde a la clasificación de la AJCC/Consenso internacional de células germinales (6) que acudieron a la consulta externa del Departamento de Cabeza y Cuello o Urología de Oncología Médica del Instituto Nacional de Cancerología desde enero 2018 hasta diciembre 2020. Así mismo se incluyeron pacientes mayores a 16 años, quienes fueron manejados con quimioterapia con esquemas basados en platinos, los cuales incluyeron: BEP, EP y esquemas alternos . Se excluyeron pacientes con expediente clínico incompleto o que recibieron quimioterapia fuera del instituto.

OBJETIVO PRIMARIO

Calcular la frecuencia de modificaciones al tratamiento de quimioterapia estándar BEP en pacientes con TGnS de pronóstico intermedio/pobre.

OBJETIVO SECUNDARIO

Comparar la supervivencia libre de recurrencia en pacientes con esquemas modificados vs esquemas no modificados

Comparar la supervivencia global en pacientes con esquemas modificados vs esquemas no modificados

Comparar la supervivencia libre de recurrencia en pacientes con TGnS de pronóstico intermedio/pobre manejados con EP por 4 ciclos vs BEP por 4 ciclos.

Comparar la supervivencia global en pacientes con TGnS de pronóstico intermedio/pobre manejados con EP por 4 ciclos vs BEP por 4 ciclos

MUESTRA

Al ser un estudio de cohorte retrospectivo, no es necesario realizar un cálculo de tamaño de muestra.

VARIABLES

INDEPENDIENTES. EP y BEP

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala	Unidad de medida
EP	Esquema de primera línea aprobado en tumor germinal no seminomatoso de buen pronóstico, con contraindicación para uso de bleomicina; esquema de 4 ciclos.	Cisplatino 20 mg/m ² D1-D5 y Etoposido 100 mg/m ² D1-D5 durante 4 ciclos	Cualitativo	Numérica Dicotómica	Sí o No
BEP	Esquema de primera línea aprobado en tumor germinal no seminomatoso; esquema de 4 ciclos.	Bleomicina 30 UI, D2-D4 Cisplatino 20 mg/m ² D1-D5 y Etoposido 100 mg/m ² D1-D5 durante 4 ciclos	Cualitativo	Numérica Dicotómica	Sí o No

VARIABLES DEMOGRAFICAS. Edad, metastasis Sistema nervioso central, metastasis hepatica. Primario de mediastino, primario testicular, primario de mediastino, pronóstico intermedio, pronóstico pobre, disminución logaritmica de marcadores tumorales.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala	Unidad de medida
Edad	Tiempo que ha vivido una persona en años.	Número de años de vida de los participantes al momento del estudio.	Cuantitativa continua	Numérica.	Edad en años.
Pronóstico intermedio	Definición por el consenso internacional de células germinales: international germ cell cancer collaborative group. international germ cell consensus classification. Definido como S2.	Aquel paciente con primario de testículo o retroperitoneo, metástasis no visceral, con alfafetoproteína (AFP) entre 1,000 a 10,000 ng/mL, hormona coriónica humana (HCG) entre 5,000 y 50,000 ui/L o deshidrogenasa láctica (DHL) 1.5 veces hasta 10 veces por encima del punto corte normal.	Cualitativo	Numérica Dicotómica	Sí o No
Pobre pronóstico	Definición por el consenso internacional de células germinales: international germ cell cancer collaborative group.	Aquel que presenta un primario de mediastino, metástasis visceral, AFP >10,000			

	international germ cell consensus classification, definido como S3	ng/mL, HCG >50,000 ui/L o DHL >10 veces por el limite alto normal	Cualitativo	Numérica Dicotómica	Sí o No
Estadio clinico IIB	Estadio clínico definido por la AJCC 2018.	Cualquier T, N1-N3, M0, S2 o cualquier T y N, M1a S2.	Cualitativo	Nominal, dicotómica.	Sí o No
Estadio clinico IIC	Estadio clínico definido por la AJCC 2018.	Cualquier T, N1-N3, M0 S3. Cualquier T,N, M1a S3 o M1b con cualquier S3.	Cualitativo	Nominal, dicotómica.	Sí o No
Metastasis hepatica	Definida por actividad tumoral en el parénquima hepático	Diagnosticado por estudio de imagen, tomografía axial computatizada (TAC) simple y contrastada de abdomen	Cualitativo	Nominal, dicotómica.	Sí o No
Metastasis sistema nervioso central	Definida por actividad tumoral en el parénquima cerebral	Diagnosticado por estudio de imagen, TAC simple y contrastada de cráneo y resonancia magnética de cráneo simple y contrastada	Cualitativo	Nominal, dicotómica.	Sí o No
Metástasis visceral	Definida por actividad tumoral visceral no pulmonar	Diagnosticado por estudio de imagen, tomografía axial computatizada	Cualitativo	Nominal, dicotómica.	Sí o No

		(TAC) simple y contrastada de abdomen			
Tumor primario de mediastino	Tumor originado en mediastino, descartando actividad tumoral en testículo y retroperitoneo	Diagnosticado por estudio de imagen, TAC simple y contrastada de tórax y abdomen. Ultrasonido testicular sin actividad tumoral.	Cualitativo	Nominal, dicotómica.	Sí o No
Tumor primario de retroperitoneo	Tumor originado en mediastino, descartando actividad tumoral en testículo y mediastino	Diagnosticado por estudio de imagen, TAC simple y contrastada de tórax y abdomen. Ultrasonido testicular sin actividad tumoral.	Cualitativo	Nominal, dicotómica.	Sí o No
Descenso de marcadores tumorales	Disminución de alfafetoproteína y hormona coriónica humana al termino de primer ciclo de quimioterapia	Uso de calculadora de Gustave Roussy para valorar descenso favorable o poco favorable, tomando en cuenta marcadores tumorales al inicio de 1er ciclo de quimioterapia	Cualitativo	Nominal, dicotómica.	Favorable Poco Favorable

		con nueva medición a los 18-21 días, basándose en un descenso logarítmico			
Esquema modificado	Ausencia de bleomicina en esquema BEP o esquema alterno a BEP	Ausencia de bleomicina por contraindicación, desabasto o toxicidad. Uso de esquema alterno como VIP, TIP, Carboplatino/Paclitaxel	Cualitativo	Nominal, dicotómica.	Sí o No
Intensidad de dosis <60%	Pacientes manejados con una dosis igual o menor al 60%, acorde a la dosis establecida por mg/m2/semana o dosis fija semanal de bleomicina.	Realizando una ecuación aritmética se dividió la mediana de intensidad de dosis por las semanas de tratamiento, calculando los que tuviera > 60% o <60 de la intensidad de dosis establecida.	Cualitativo	Nominal, dicotómica.	Sí o No
Retraso en aplicación de quimioterapia	Aplicación de quimioterapia posterior a 21-28 días	Aplicación de quimioterapia posterior a los 28 días por existir alguna contraindicación	Cualitativo	Nominal, dicotómica.	Sí o No

DEPENDIENTE: Respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, progresión de la enfermedad.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala	Unidad de medida
Respuesta completa	Respuesta valorada por de criterios RECIST 1.1	Desaparición de lesiones con una reducción <10 mm en el eje corto.	Cualitativo	Nominal, dicotómica.	Sí o No
Respuesta parcial	Respuesta valorada por de criterios RECIST 1.1	Disminución de al menos 30% de la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de diámetros basales.	Cualitativo	Nominal, dicotómica.	Sí o No
Enfermedad estable	Respuesta valorada por de criterios RECIST 1.1	Sin disminución ni crecimiento suficiente para valorar si presenta respuesta parcial o progresión de la enfermedad	Cualitativo	Nominal, dicotómica.	Sí o No
Progresión de la enfermedad	Respuesta valorada por	Incremento hasta 20% de la suma de las	Cualitativo	Nominal, dicotómica.	Sí o No

	criterios de RECIST 1.1	de lesiones diana, tomando en cuenta la menor suma basal. Dicha suma deberá presentar un incremento absoluto de 5 mm.			
Supervivencia libre de recurrencia	Periodo en el cual el paciente se encuentra sin enfermedad o enfermedad controlada hasta que presenta recurrencia	Tiempo desde el inicio del manejo con quimioterapia hasta la recurrencia de la enfermedad o la muerte	Cuantitativo	Continua Ordinal.	Meses
Supervivencia global	Periodo en el cual el paciente se encuentra sin enfermedad o enfermedad controlada hasta que fallece por cualquier causa	Al valorando el tiempo desde el inicio del tratamiento con quimioterapia, hasta la muerte por cualquier causa.	Cuantitativo	Continua Ordinal.	Meses

ANÁLISIS DE DATOS.

Se calcularán medias y medianas para las variables cuantitativas, y frecuencias para las variables cualitativas. Se realizarán pruebas de normalidad para las variables cuantitativas. Se usarán curvas de Kaplan-Meier para medición de la supervivencia libre de recurrencia, así como supervivencia global y su correlación con distintas variables independientes, tomando en cuenta una p significativa de 0.05. El análisis estadístico se realizará utilizando el Software SPSS v. 17.0.

RESULTADOS

Se analizaron 100 pacientes con una cohorte analizada desde enero 2018 hasta junio 2021. Se observó una mediana de edad de 23.5 años (17-56 años). El sitio primario más común fue a nivel testicular con (86%) de los pacientes, seguido de mediastino (10%) y como menos común retroperitoneo (4%). Los tumores germinales fueron conformados por distintas histologías: seminoma (31%), senos endodermicos (43%), carcinoembrionario (38%), coriocarcinoma (23%) y teratoma, siendo el más común, (48%). La mediana de los marcadores tumorales fue AFP 1,091.5 (1.08-112,292), HCG 366.75 (0.1-1,000,000) y DHL 1,177 (160-46,847). El grado de severidad de elevación de marcadores tumorales fue conformada por: S1 (5%), S2 (59%) y S3 (36%). Se documentaron distintos sitios de metástasis, siendo el más común a nivel pulmonar (66%) y Ganglios linfáticos no regionales (52%), se observó la presencia de metástasis óseo (6%) y SNC (6%), metástasis hepáticas (31%), metástasis tejidos blandos (13%). Por

ultimo, el (46%) presentó metástasis visceral extrapulmonar. Al contemplar los sitios de metástasis y grado de elevación de los marcadores tumorales, se observó que (31%) eran de pronóstico intermedio y 69% pronóstico pobre, los hallazgos previamente descritos se pueden observar en la **Tabla 1**. Se observó que el número de casos tuvo un aumento progresivo del 2018 al 2020, observando 24% casos diagnosticados en el 2018 comparado con 38% en el 2019, permaneciendo igual en 2020 con 38% (**Figura 1**). A pesar de dicho hallazgo, se observaron más casos de pronóstico intermedio en el 2020, comparado con el 2018 y 2019, sin ser estadísticamente significativo, $p= 0.102$. (**Tabla 2**). Al analizar el pronóstico por año, vemos que los casos de pronóstico pobre se encuentra en descenso progresivo, así como un aumento progresivo de pacientes con TGnS pronóstico intermedio conforme pasó los años, siendo mayor en 2020 vs el 2018, sin ser estadísticamente significativo, $p=0.102$ (**Tabla 3**). En cuanto a las modificaciones en el manejo el 61% de la población recibió un esquema modificado. Del 61% de la muestra, 39% fue un esquema sin bleomicina, debido a la actividad tumoral y/o estado funcional (25%) y 30% por problemas logísticos (**Tabla 8**). En el 2020 se observó mayor cantidad de modificaciones con el esquema de quimioterapia estándar BEP, comparado con el 2018 y 2019, siendo estadísticamente significativo, $p= 0.004$ (**Tabla 4**). Dicho cambio en el esquema fue debido a contraindicaciones asociadas a la carga tumoral o estado funcional de los pacientes del 2018 y 2019, siendo mayor dicho ajuste del esquema por problemas logísticos en pacientes tratados durante el 2020, $p=0.0001$ (**Tabla 5**). Hubo mayor incidencia de esquema de quimioterapia modificado en pacientes de riesgo pronóstico pobre vs

intermedio, sin ser estadísticamente significativo, $p = 0.163$ (**Tabla 6**). La gran parte de los pacientes, no presentaron un descenso favorable posterior al primer ciclo de quimioterapia, siendo 79% de la población. El 34% alcanzó una respuesta completa por marcadores tumorales. 1 paciente obtuvo respuesta completa por imagen, el 60% obtuvo respuesta parcial, 21% enfermedad estable, 17% progresión de la enfermedad. Se obtuvo una TRO (RC+ RP) por imagen de 61% (**Tabla 7**). De los pacientes manejados con quimioterapia, 41% fue llevado a cirugía de rescate, 16% orquiectomía diferida, 3% cirugía de desesperación. El 56% de la población recibió una 2da línea de tratamiento (**Tabla 1**), siendo el esquema más común TIP en un 47%. La mediana de seguimiento fue de 15.89 meses, donde se observó una SLR 6.18 meses (IC 95% 4.05-8.31 meses) (Figura 2). La supervivencia global no fue alcanzada debido al poco tiempo de seguimiento. Al comparar la SLR por pronóstico, se observaron 8.5 meses en los pacientes de pronóstico intermedio vs 5.88 meses para los de pronóstico pobre, $p = 0.103$. Los pacientes que lograron un descenso favorable posterior al primer ciclo de quimioterapia mostraron un aumento en la SLR, $p = 0.008$. (Figura 3). No se observó diferencia en la SLR en los pacientes que tuvieran enfermedad visceral vs aquellos sin enfermedad visceral, 6.41 vs 5.91 meses, $p = 0.654$. (Figura 4) Los pacientes con marcadores tumorales, S1-S2 lograron una mayor SLR 8.15 meses vs aquellos con S3, 4.43 meses, $p = 0.021$. (Figura 5). No hubo diferencia en SLR, independiente de los años analizados 2018-2019 vs 2020. (Figura 6). Al igual, no se observó un impacto en SLR al realizar un ajuste del esquema. (Figura 7). Sin embargo, al analizar específicamente la ausencia de bleomicina, se observó una tendencia

a una menor SLR, al omitir la bleomicina, p 0.063. (Figura 8). Esto llevo a analizar la intensidad de dosis, observando una mediana de 18.9 UI/ml de bleomicina (IC 95 12.69-16.9), 129 mg/m²/semana de etopósido (IC 95% 123-132) y 25.94 mg/m²/semana de cisplatino (IC 95% 25.07-26.66). Se analizó la población que recibió una intensidad de dosis igual o menor al 60%, presentándose en un 46% de los tratados con bleomicina, 9% con etopósido y 6% con cisplatino. Los pacientes tratados con una intensidad de dosis <60% presentaron una tendencia de menor SLR, 5.22 vs 8.15 meses, p 0.069 (Figura 9). No hubo diferencia por intensidad de dosis en pacientes manejados con cisplatino o etopósido y una intensidad de dosis <60% (Figura 10 y 11). Al realizar un análisis estadístico de Wilcoxon, se observó menor SG en los pacientes con enfermedad visceral, p 0.015, sin diferencia en la SG por gravedad de MT (S1, S2, S3), p 0.52, ni por esquema modificado p 0.16 o ausencia de bleomicina p 0.66, sin embargo, por el corto periodo de seguimiento, habrá que tomar con cautela, dichos resultados, considerando que la SG no fue alcanzada. Se contempla realizar un nuevo corte para valorar aquellos que fallecieron, recurrieron o progresaron en diciembre 2021.

TABLA 1: Características de los pacientes

Total, de pacientes	n=100
Edad	25.44 años (17-56 años)
Tumor Primario	
Testículo	86 (86%)
Mediastino	10 (10%)
Retroperitoneo	4 (4%)
Histología	
Seminoma	31 (31%)
Senos Endodérmicos	43 (43%)
Carcinoembrionario	38 (38%)
Coriocarcinoma	23 (23%)
Teratoma	48 (48%)
Marcadores tumorales	
AFP:	1091.5 (1.08- 112,292) UI/ml
HCG:	366 (0.1- 1,000,000)
DHL:	1,177 (160-46,847)
Grado MT	
S1:	5 (5%)
S2:	59 (59%)
S3:	36 (36%)
Pronóstico IGCCCG	
Intermedio	31 (31%)
Pobre	69 (69%)
Metástasis hepáticas	31 (31%)
Metástasis SNC	6 (6%)
Metástasis pulmonar	66 (66%)
Metástasis ósea	5 (6%)
Metástasis GL no regional	52 (52%)
Metástasis Tejidos Blandos	13 (13%)
Metástasis visceral	46 (46%)
Orquiectomía diferida	16 (16%)
Cirugía de rescate	41 (41%)
Cirugía de desesperación	3 (3%)
2da línea de tratamiento	56 (56%)

Figura 1: Incidencia por año de TGnS pronostico Intermedio /pobre

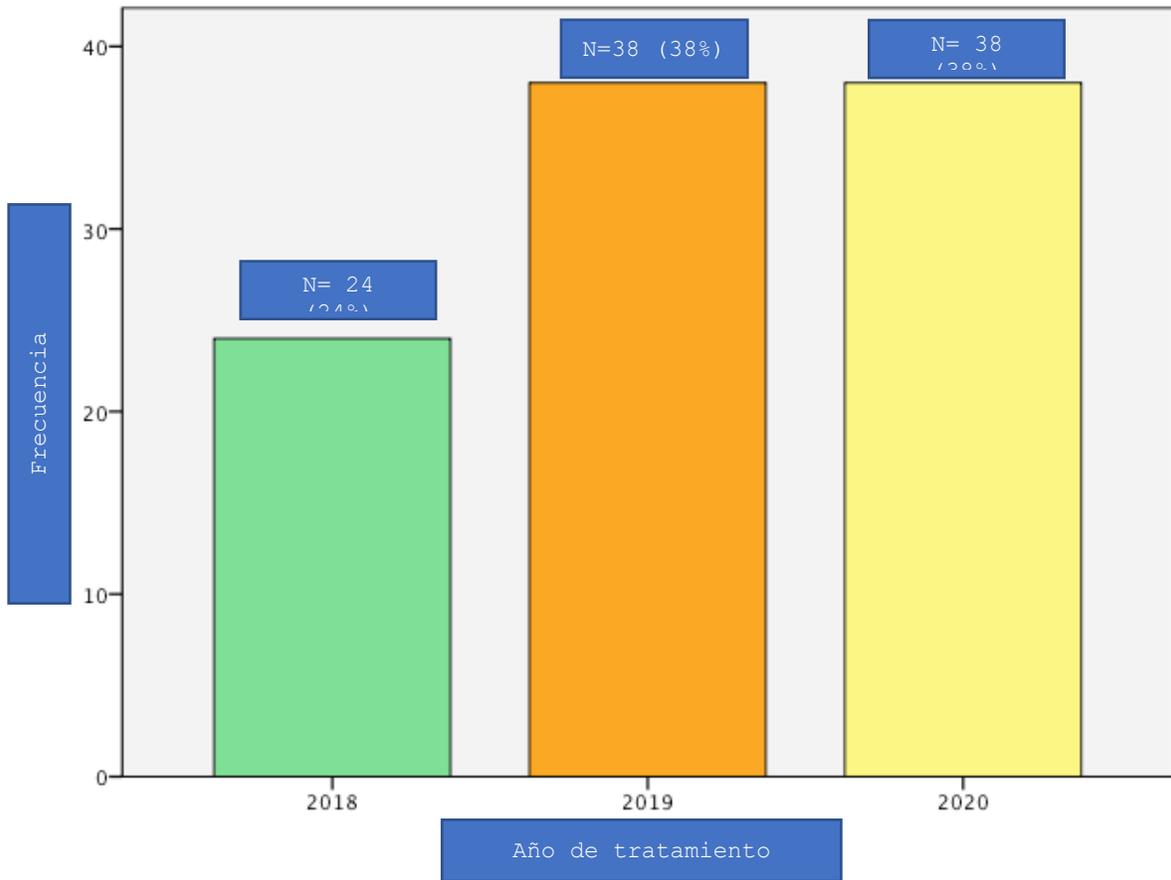


Tabla 2: Relación pronóstico IGCC por Año

		Año Tratamiento			Total	
		2018	2019	2020		
Pronóstico	Intermedio	Población afectada por año	4 16.7%	11 28.9%	16 42.1%	31 31%
	Pobre	Población afectada por año	20 83.3%	27 71.1%	23 57.9%	69 69%
	<i>Total</i>	Población total	24 100%	38 100%	38 100%	100 100%

Proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel .05 p = 0.102

Tabla 3: Relación de Años por pronóstico acorde a la IGCCCG.

			Riesgo		Total
			Intermedio	Pobre	
Año Tx	2018	Población afectada por riesgo	4 (12.9%)	20 (29%)	24 (24%)
	2019	Población afectada por riesgo	11 (35.5%)	27 (39.1%)	38 (38%)
	2020	Población afectada por riesgo	16 (51.6%)	22 (31.9%)	38(38%)
<i>Total</i>		Población total	31 (100 %)	69 (100%)	100 (100%)

Tx= Tratamiento. Proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel .05 p = 0.102

Tabla 4: Esquemas modificados de quimioterapia y su incidencia en los distintos años.

		Año de tratamiento			Total
		2018	2019	2020	
<i>Esquema Modificado</i>	Pacientes con esquema modificado	9 (37.5%)	22 (57.9%)	30 (78.9%)	61 (61.0%)
	Pacientes sin esquema modificado	15 (62.5%)	16 (42.1%)	8 (21.1%)	39 (39.0%)
<i>Población Total</i>		24 100.0%	38 (100.0%)	38 (100.0%)	100 100.0%

Diferencia significativa entre columnas 2018,2019 vs 2020, p= 0.004

Tabla 5: Motivo de modificación y su incidencia en los distintos años

		Año			Total
		2018	2019	2020	
<i>Motivo De Modificación</i>	AT pulmonar Total, de pacientes	9 37.5%	13 34.2%	3 7.9%	25 25.0%
	Problemas logísticos Total, de pacientes	0 0.0%	4 10.5%	26 68.4%	30 30.0%
	Sin modificación Total, de pacientes	15 62.5%	21 55.3%	9 23.7%	45 45.0%
<i>Tota, de la población</i>		24 100.0%	38 100.0%	38 100.0%	100 100.0%

Diferencia significativa entre columnas 2018,2019 vs 2020, p= 0.0001

Tabla 6: Pacientes con modificación de quimioterapia acorde al grupo pronóstico

	Riesgo		Total
	Intermedio	Pobre	
Con esquema modificado	18 58.1%	43 62.3%	61 61.0%
Sin esquema modificado	13 41.9%	26 37.7%	39 39.0%
<i>Población total</i>	31 100.0%	69 100.0%	100 100.0%

Proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel .05 $p = 0.163$

TABLA 7: Respuesta al tratamiento

Total, de pacientes	n=100
Respuesta por Imagen	
Respuesta Completa:	1 (1%)
Respuesta Parcial:	60 (60%)
Enfermedad estable:	21 (21%)
Progresión de la enfermedad:	17 (17%)
TRO (RC+ RP)	61%
Respuesta completa por Marcador tumoral	35 (35%)
Recurrencia posterior a BEP o EP	66 (66%)

Tabla 8: Modificaciones a manejo

Esquema Modificado	61 (61%)
Esquema con Ausencia de Bleomicina	39 (39%)
Motivo de modificación	
Actividad Pulmonar:	25 (25%)
Problemas logísticos:	30 (30%)
Retraso en la aplicación de QT	57 (57%)

Figura 2: Supervivencia libre de recurrencia.
Mediana de seguimiento 15.89 meses

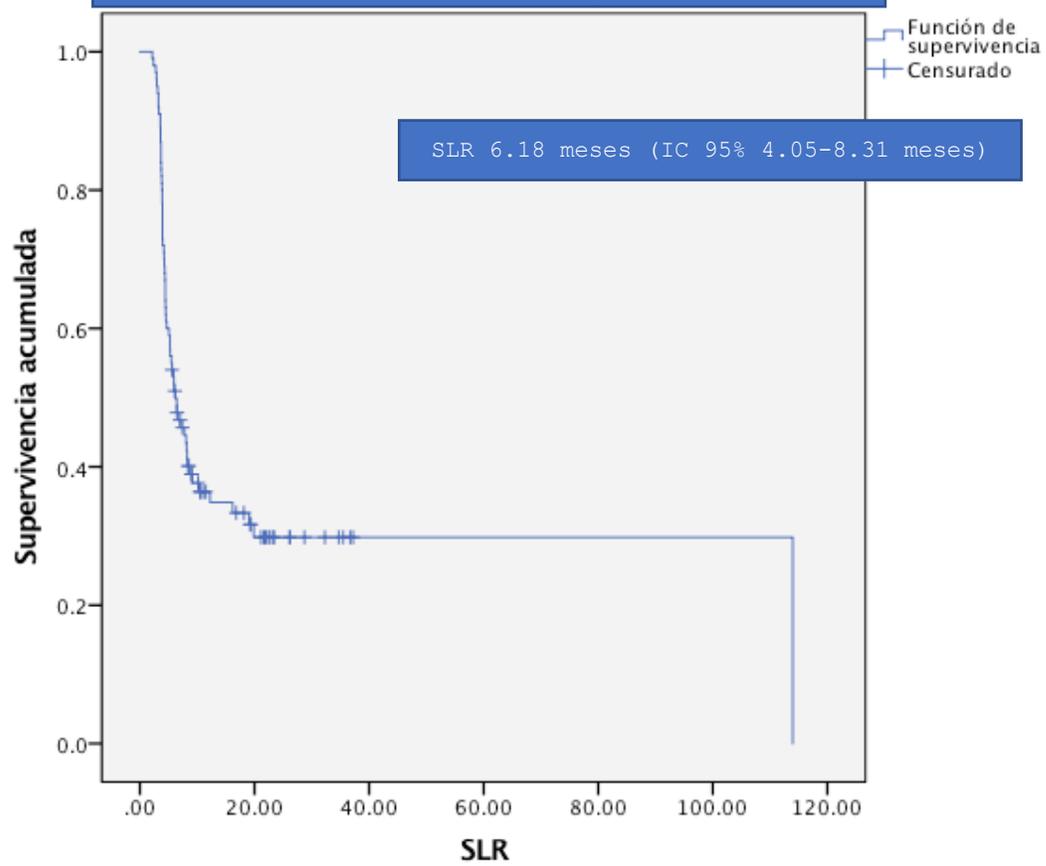


Figura 3: SLR asociado a descenso de MT posterior a 1er ciclo de Quimioterapia.

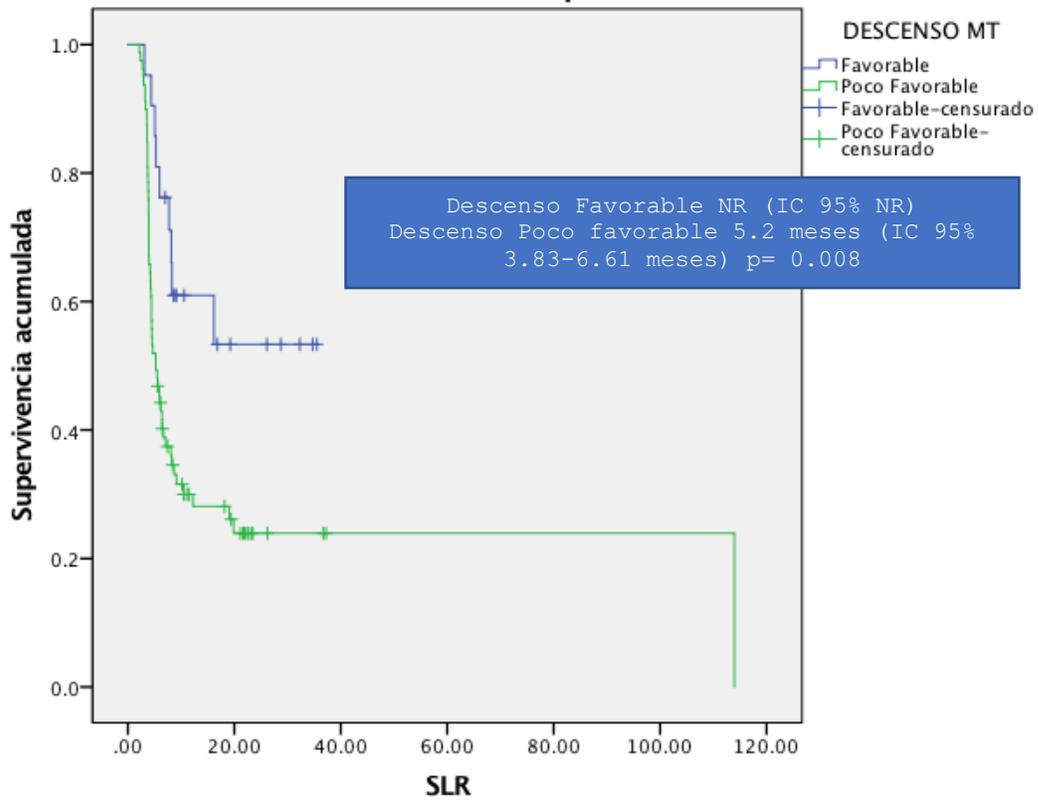


Figura 4: SLR asociado a metástasis visceral.

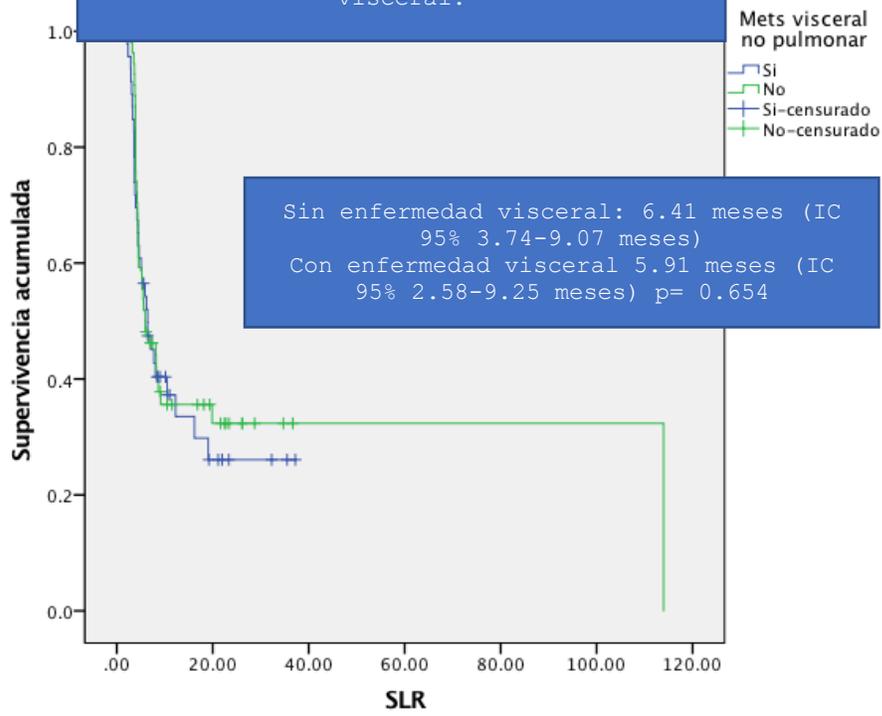


Figura 5: SLR asociado grado de severidad de MT. (S1 y S2 vs S3)

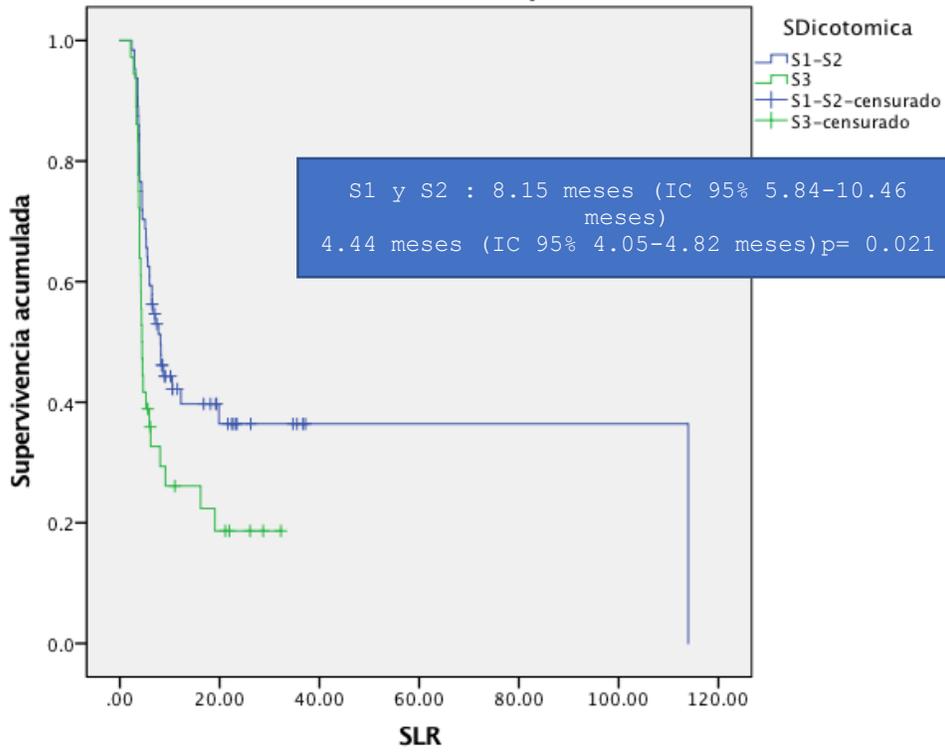


Figura 6: SLR en relación a año de diagnóstico, 2018-2019 vs 2020.

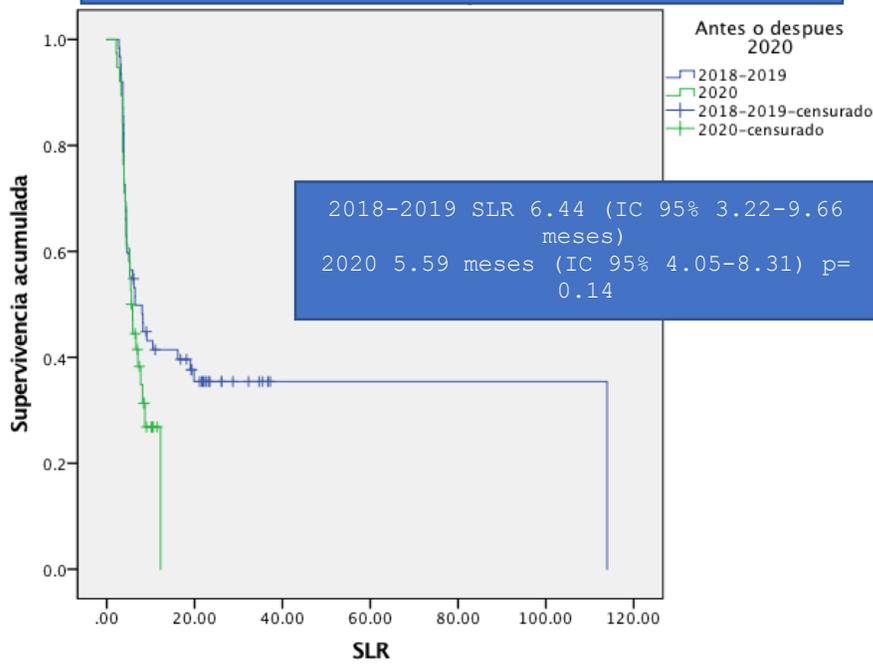


Figura 7: SLR en relación a la presencia de esquema modificado

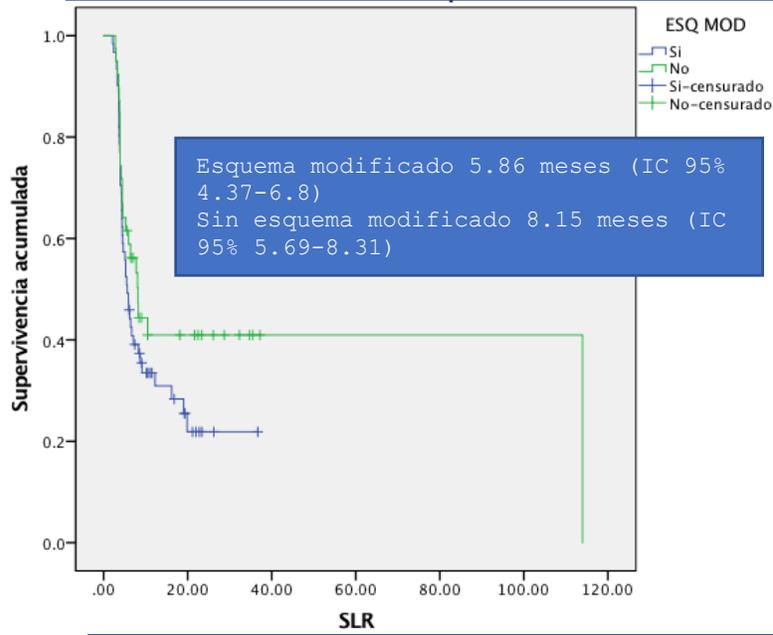


Figura 9: SLR en relación a la ausencia de bleomicina

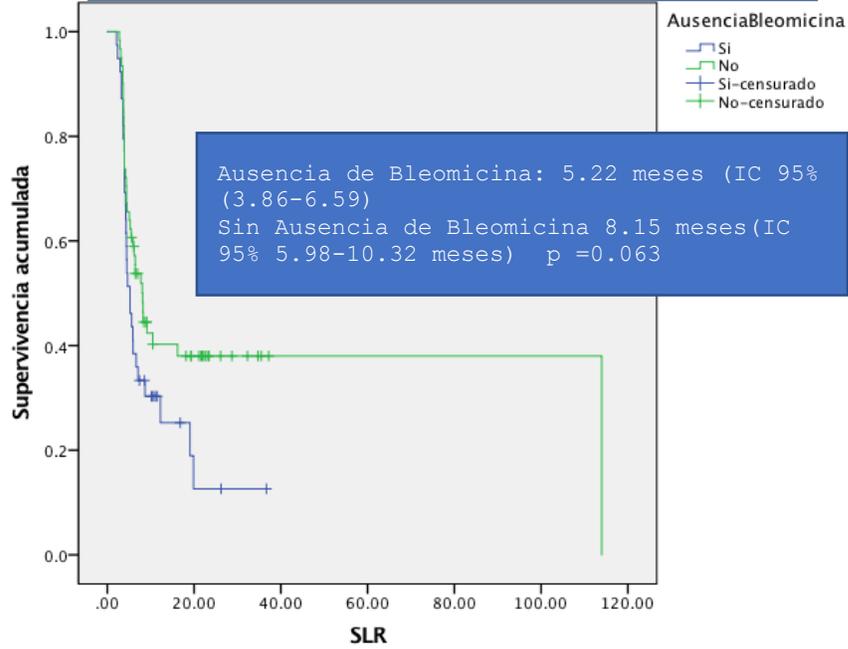


Figura 10: SLR y su relación a intensidad de dosis de Bleomicina

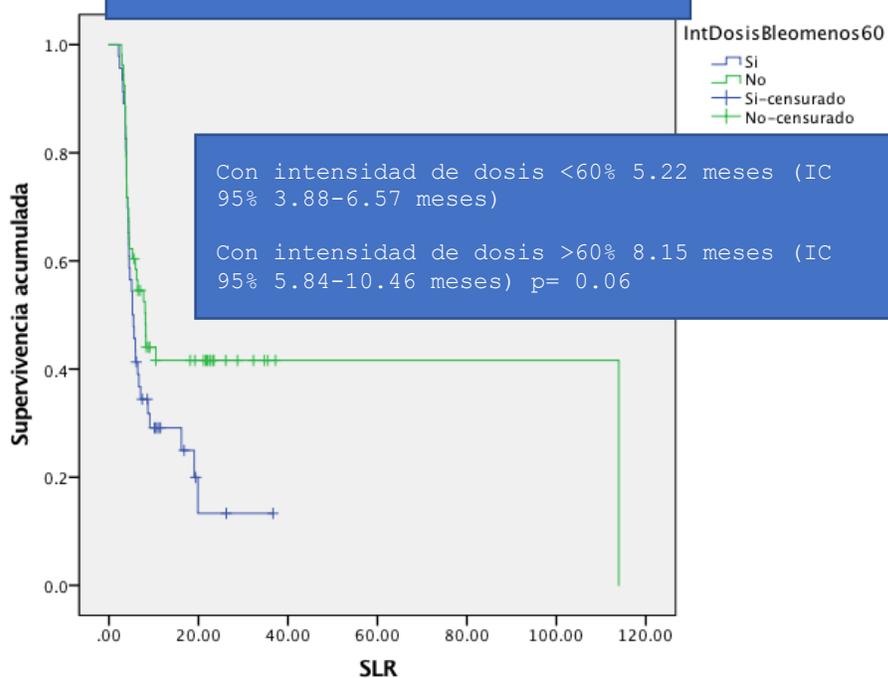


Figura 11: SLR y su relación a intensidad de dosis de VP-16

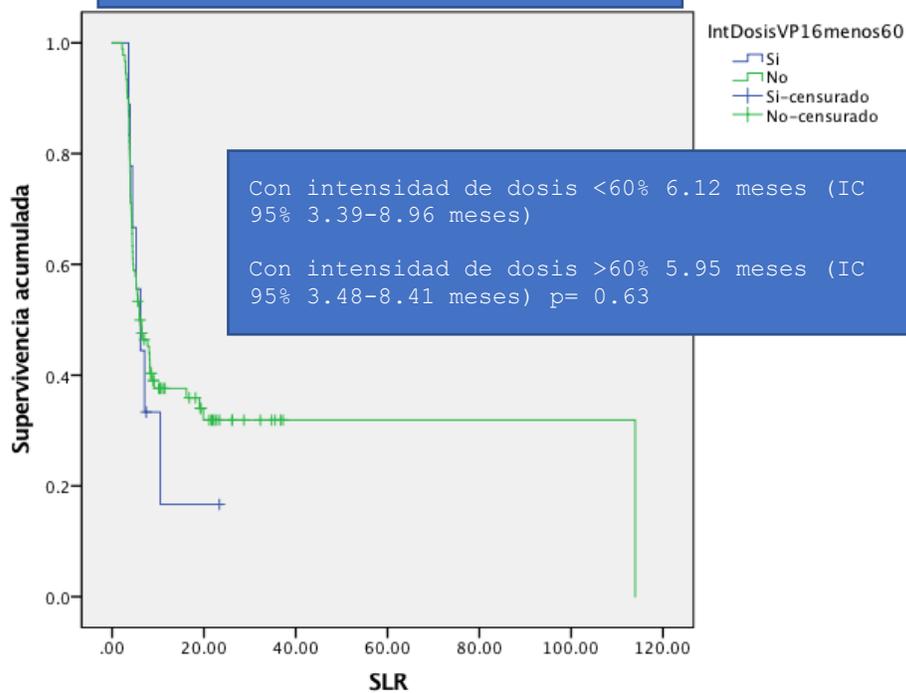
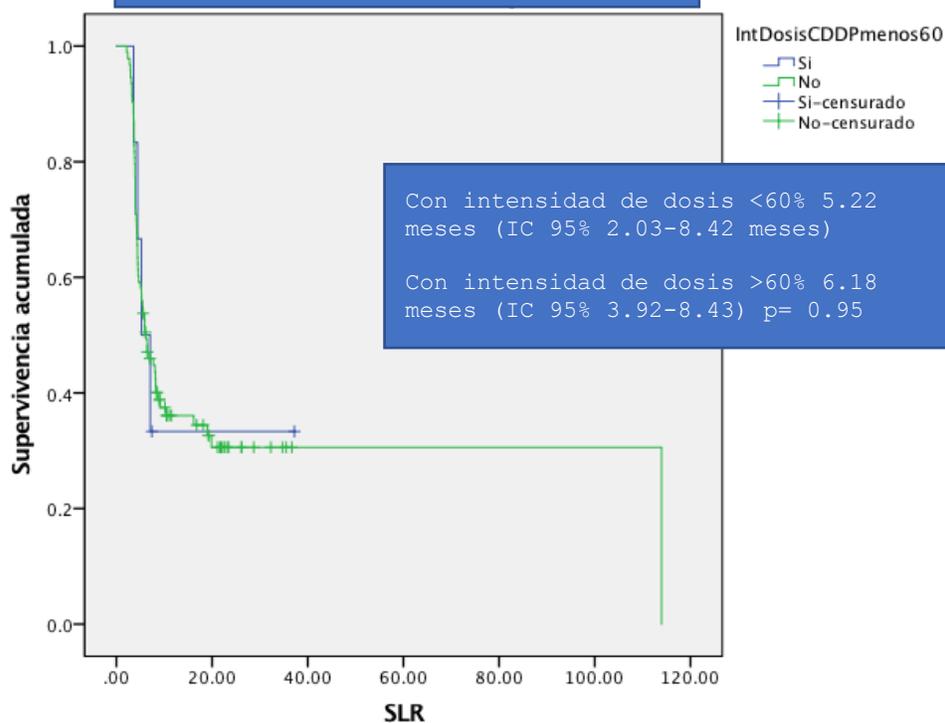


Figura 12: SLR y su relación a intensidad de dosis de CDDP



DISCUSIÓN

En este estudio cohorte retrospectivo, se pudo documentar una mayor incidencia de casos de pobre pronóstico comparado con la literatura actual, donde se ha reportado entre un 20-23%. (17)(18) En nuestro estudio se reportaron 69% pacientes con pobre pronóstico de los 100 pacientes analizados. Estos pacientes junto con los de riesgo intermedio, deberían ser tratados de primera instancia con esquema BEP, acorde a las guías internacionales. (16) (4) Sin embargo, a partir de la pandemia COVID-19, se ha registrado una reducción de la disponibilidad de bleomicina a nivel nacional e incluso internacional.

Países como el Reino Unido o Australia, han reportado el desabasto de dicho fármaco. (15) Considerando lo anterior, varios pacientes solamente han recibido manejo con EP durante el año 2020, donde el 78.9% de los pacientes recibieron un esquema modificado comparado con los años anteriores, 2018 y 2019, donde se observó la presencia de un esquema modificado en un 37.5% y 57.9% respectivamente. Lo anterior nos hace concluir que es esperado que esta modificación en cuanto al manejo podría persistir de continuar la pandemia. Actualmente, la única indicación para suspensión de bleomicina es en pacientes con alto riesgo de complicaciones pulmonares.(19) Hasta la fecha, la única información que tenemos es diferir la aplicación de la bleomicina durante el primer ciclo, debido al riesgo de insuficiencia respiratoria ocasionado por la bleomicina en pacientes con factores que podrían predisponer dicha complicación. (20) (21) (19) (22) En el estudio realizado por Tryakin et al, en el 2018 se buscó omitir la primera dosis de bleomicina por riesgo de insuficiencia respiratoria, valorando como objetivo primario la presencia de toxicidad pulmonar, así como la supervivencia global al diferir la bleomicina en el 1er ciclo. Dicha estrategia no afectó la SG; siendo similar en los dos grupos estudiados, con o sin bleomicina, con una SG a 5 años de 52%(22). Dicho estudio

reportó tasas de respuesta objetivas (TRO) de 58% en aquellos con pobre estado funcional (ECOG 3-4) y AFP >100,000 o HCG >200,000 UI/ml, presencia de metástasis visceral vs 72% en aquellos con mejor estado funcional (ECOG <2) y Marcadores tumorales menores a los comentados. En nuestra población se observaron datos similares, donde la gran parte cumplía con la definición de alto riesgo (21), observando una TRO de 61%. Al igual que el estudio publicado por Tryakin, el 61% de nuestra población recibió un esquema modificado de quimioterapia, donde el 39% era con ausencia de bleomicina. Sin embargo, a diferencia de la literatura comentada, muchos de los pacientes, no recibieron bleomicina durante los 4 ciclos de quimioterapia, ya sea por una alta actividad tumoral a nivel pulmonar o por problemas logísticos. Lo anterior nos llevó a cuestionar si la intensidad de dosis de bleomicina, podría tener repercusión en la SLR. En un estudio retrospectivo publicado en el Journal of Clinical Oncology por Fedyanin, Mikhail, et al., se analizó la repercusión de la intensidad de dosis, calculado por el medicamento utilizado en el esquema BEP y la medición de mg/m² por semana. Dicho estudio documentó una SLR menor en aquellos pacientes con una intensidad de dosis <80%. (23) Nuestro estudio, siendo probablemente la fortaleza mayor, logro

documentar una tendencia similar. A diferencia del estudio realizado por Fedyanin et al. nuestro estudio buscó analizar la intensidad de dosis de la bleomicina, etoposido y cisplatino, donde se decidió un punto de corte >60% o <60%. Dicha cifra fue secundaria a que la gran parte de los pacientes no alcanzaban a llegar a una intensidad de dosis del 80%. En dicho análisis, aquellos que recibieron una intensidad de dosis de bleomicina <60% presentaron una SLR de 5.22 meses (IC 95% 3.88-6.57 meses) comparado con aquellos con una intensidad de dosis >60% con una SLR de 8.15 meses (IC 95% 5.84-10.46 meses), $p = 0.06$. Aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa, si se observó una tendencia, lo cual es explicado por el corto seguimiento de nuestros pacientes y el tamaño de muestra. Considerando lo anterior, se pretende realizar un nuevo análisis de la SLR y SG en diciembre 2021, incluyendo a pacientes que recibieron manejo de enero a junio 2021. Esto con la finalidad de aumentar el tiempo de seguimiento, la muestra y lograr concluir si realmente impacta la intensidad de dosis de la bleomicina.

Considerando la continuidad de la pandemia por COVID-19 y los problemas logísticos ocasionados, es indispensable buscar nuevas estrategias terapéuticas. Acorde a lo reportado en la literatura los

esquemas de TIP y VIP presentan una TRO y SG similar al manejo con BEP, aunque con mayor toxicidad. (27)(28) Ante la ausencia de bleomicina podría ser una estrategia temporal. Sin embargo, de usar alguno de los dos esquemas, sería necesario contestar cual sería la mejor segunda línea de tratamiento, considerando que ambas son basadas en platino e ifosfamida, evidencia que por el momento se encuentra en discusión. Sí se llegará a optar por iniciar alguno de los dos esquema en una 1era línea de tratamiento, será necesario analizar de manera prospectiva su impacto en la TRO, SG y SLR en nuestra población.

Si bien lo anterior podría ser una estrategia temporal, no sería la mejor estrategia para suplir el esquema BEP convencional. Nuestro estudio logró demostrar el impacto en los desenlaces oncológicos al suspender la bleomicina. Es indispensable que se busquen convenios y estrategias de producción entre las farmacéuticas para seguir con la distribución adecuada de dicho fármaco, considerando que es un medicamento de bajo costo. La continuidad en la producción de la bleomicina, nos ayudara a conseguir una intensidad de dosis adecuada en los pacientes que sean manejado con esquema de BEP convencional. No solamente es necesario alcanzar una intensidad de

dosis >60%, si no también se requiere iniciar el mejor esquema de quimioterapia de manera óptima. Se ha observado que aquellos pacientes que reciben un esquema de BEP, con una intensidad de dosis adecuada durante el primer ciclo, usualmente presentan un descenso favorable de los marcadores tumorales. Lo anterior se traduce en un beneficio en cuanto a la SLR. (24)(25). Nuestro estudio, logró documentar un hallazgo similar, en cuanto a aquellos pacientes con un descenso adecuado o no de los MT, donde aquellos con un descenso favorable presentaron una SLR mayor.

Nuestro estudio no alcanzó la SG, esto debido a una mediana de 15.89 meses de seguimiento, lo cual nos obliga a continuar con el seguimiento de nuestra muestra poblacional. Se pretende durante el segundo análisis, valorar el impacto que tiene la 2da línea de tratamiento. El 56% de nuestra población recibió un esquema de rescate basado en platino, 47% recibió TIP. Lo anterior se considera relevante ya que las terapias de rescate basadas en platino, se han asociado a una mejoría en la SLP y SG (26). Este seguimiento, podría ayudarnos a plantear cuál podría ser una estrategia de manejo, considerando que la ausencia de bleomicina podría persistir durante la pandemia y probablemente posterior a la pandemia por SARS-CoV-2.

A pesar que nuestro estudio es una cohorte retrospectiva, siendo una limitante, podemos concluir que existe una tendencia deletérea al no alcanzar la intensidad de dosis adecuada de bleomicina. Así mismo, al encontrarnos con ausencia internacional de la bleomicina, así como los problemas logísticos asociados a la bleomicina a nivel nacional es necesario plantear distintas soluciones. Probablemente la más importante es buscar convenios para seguir produciendo la bleomicina, como se había comentado previamente. Consideramos necesario un mayor seguimiento de los pacientes, así como la inclusión de los pacientes manejados durante los años subsecuentes de la pandemia para poder concluir con mayor exactitud el impacto en la SLR y SG al omitir la bleomicina.

CONCLUSIONES

La suspensión de bleomicina tiene una tendencia deletérea en la SLR en pacientes con TGnS riesgo intermedio o pobre. Así mismo es necesario el esquema completo con BEP para poder alcanzar un descenso favorable de los MT; esto asociado a una mejoría en la SLR. No se puede concluir si aun la ausencia de bleomicina y/o su intensidad de dosis presentan un efecto poco benéfico en la SG ya que la mediana de seguimiento fue muy corta. Lo anterior nos obliga a reanalizar a los

pacientes en un segundo corte. En caso de no poder administrar bleomicina por existir ausencia de dicho fármaco o al existir alguna contraindicación, se podría optar por usar un triplete como lo es VIP o TIP, dicha estrategia tendrá que ser estudiada en un nuevo estudio cohorte prospectivo, más allá de implementar nuevas estrategias terapéuticas, algunas sin ser estándar como es el caso del TIP. Es necesario buscar la manera de aumentar la producción de la bleomicina, a nivel nacional. En caso de usar alguno de los 2 tripletes mencionados (TIP o VIP), no existe evidencia de cual sería la mejor secuencia de tratamiento en caso de presentar progresión, siendo otro tema por analizar.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34.
3. Oportunas C, De DD. INDICADORES DE OCUPACIÓN Y EMPLEO TASA DE DESOCUPACIÓN NACIONAL A DICIEMBRE DE 2018 SERIES DESESTACIONALIZADA Y DE TENDENCIA-CICLO (Porcentaje de la PEA). 2019;
4. Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J, Heidenreich A, Schmoll HJ, Bokemeyer C, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol [Internet].* 2013;24(SUPPL.6):vi125–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt304>
5. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol [Internet].* 2016;70(1):93–105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.029>
6. Mead GM. International germ cell consensus classification: A prognostic factor- based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol.* 1997;15(2):594–603.
7. Raitanen M, Hervonen P. Testicular cancer. *Duodecim.* 2005;121(7):743–50.
8. Treatment of Disseminated Germ-Cell Tumours. *N Engl J Med.* 1987;

9. Jones RH, Vasey PA. Part II: Testicular cancer - Management of advanced disease. *Lancet Oncol.* 2003;4(12):738–47.
10. de Wit R, Stoter G, Kaye SB, Sleijfer DT, Jones WG, ten Bokkel Huinink WW, et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: A randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1997;15(5):1837–43.
11. Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ, Jones M, Thomson DB, Harvey VJ, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumours: A randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9258):739–45.
12. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, Théodore C, Chevreau C, Geoffrois L, 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(5):917–24.
13. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(8):782–93.
14. Jee J, Foote MB, Lumish M, Stonestrom AJ, Wills B, Narendra V, et al. Chemotherapy and COVID-19 Outcomes in Patients With Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;JCO.20.01307.
15. Care S, Supply M. Supply Issues Update for Primary and Secondary Care : April 2021. 2021;(April).
16. Gilligan T, MD M. Testicular cancer. *NCCN Guidel.* 2021;Verson 2.2.

17. Rolevich AI, Borodin DM, Rabcheuski AN, Ivanitskaya TA, Semenov SA, Artsiushkevich L V., et al. Low Survival in Poor Prognosis Metastatic Germ Cell Cancer in Belarus. *J Glob Oncol*. 2021;7:63–71.
18. Nair LM, Krishna KMJ, Kumar A, Mathews S, Joseph J, James FV. Prognostic factors and outcomes of nonseminomatous germ cell tumours of testis—experience from a tertiary cancer centre in India. *Ecancermedicalscience*. 2020;14:1–12.
19. Massard C, Plantade A, Gross-Goupil M, Loriaut Y, Besse B, Raynard B, et al. Poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumours (NSGCTs): Should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? *Ann Oncol* [Internet]. 2010;21(8):1585–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdq021>
20. Gillessen S, Powles T, Lim L, Wilson P, Shamash J. Low-dose induction chemotherapy with Baby-BOP in patients with metastatic germ-cell tumours does not compromise outcome: A single-centre experience. *Ann Oncol*. 2010;21(8):1589–93.
21. Rejlekova K, Cursano MC, De Giorgi U, Mego M. Severe complications in testicular germ cell tumors: The choriocarcinoma syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(APR):1–8.
22. Tryakin A, Fedyanin M, Bulanov A, Kashia S, Kurmukov I, Matveev V, et al. Dose-reduced first cycle of chemotherapy for prevention of life-threatening acute complications in nonseminomatous germ cell tumor patients with ultra high tumor markers and/or poor performance status. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2018;144(9):1817–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-018-2695-4>
23. Fedyanin, Mikhail, Tryakin A. TD. Importance of maintenance of dose intensity (DI) during induction chemotherapy (iCT) for

metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT). *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;27(15 suppl):e16063. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.e16063

24. Fizazi K, Culine S, Kramar A, Amato RJ, Bouzy J, Chen I, et al. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2004;22(19):3868–76.
25. Massard C, Kramar A, Beyer J, Hartmann JT, Lorch A, Pico JL, et al. Tumor marker kinetics predict outcome in patients with relapsed disseminated non-seminomatous germ-cell tumors. *Ann Oncol* [Internet]. 2013;24(2):322–8. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mds504>
26. Albany C, Adra N, Snavely AC, Cary C, Masterson TA, Foster RS, et al. Multidisciplinary clinic approach improves overall survival outcomes of patients with metastatic germ-cell tumors. *Ann Oncol*. 2018;29(2):341–6.
27. Wit R De, Stoter G, Sleijfer D, Neijt JP, Huinink B, Prijck L De, et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma : a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. 2000;78(1998):828–32.
28. Feldman DR, Hu J, Dorff TB, Lim K, Patil S, Woo KM, et al. Paclitaxel , Ifosfamide , and Cisplatin Ef fi cacy for First-Line Treatment of Patients With Intermediate- or Poor-Risk Germ Cell Tumors. 2016;34(21).

ANEXO

RECOLECCIÓN DE DATOS:

EXPEDIENTE:

Tumor germinal no seminomatoso Etapa clinica

IIIB

IIIC

Pronóstico Intermedio

Pobre

Edad

BEP x 4

EP x 4

Primario mediastino

Retroperitoneo

Testicular

TAC RECIST 1.1

Respuesta completa

Parcial

EE

PE

Marcadores tumorales, respuesta

Completa

Persistencia

PE

SLE:

Descenso de MT posterior a 1er ciclo

Favorable

Poco favorable