



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN 3 SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI



TÍTULO

RECURRENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE TESTICULO NO SEMINOMATOSO ESTADIO CLÍNICO I, TRATADOS CON LINFADENECTOMÍA RETROPERITONEAL NEUROPRESERVADORA COMO TRATAMIENTO POSTERIOR A ORQUIECTOMIA RADICAL, EN UN CENTRO ONCOLÓGICO

TESIS QUE PRESENTA

DR. MOISÉS GÓMEZ SANDOVAL
Médico Residente del Servicio de Cirugía Oncológica
Tel.56286900 ext. 21530, Cel. 333 128 5377
Correo: gomezssandoval@gmail.com

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD DE:

CIRUGÍA ONCOLÓGICA

ASESOR RESPONSABLE. DR. ANDRÉS MARTINEZ CORNELIO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE UROLOGIA ONCOLÓGICA
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI
TELÉFONO 55 54 12 30 00
CORREO ELECTRÓNICO: andres2424@yahoo.com

Cd. Mx. 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

Abreviaturas.....	4
Marco teórico.....	5
Justificación.....	28
Planteamiento del problema.....	29
Pregunta de investigación.....	29
Hipótesis de trabajo.....	29
Objetivos.....	29
Material y métodos.....	30
Unidad de observación.....	31
Criterios de inclusión.....	31
Criterios de no inclusión.....	31
Criterios de exclusión.....	31
Operacionalización de las variables.....	32
Recolección de datos.....	34
Análisis estadístico.....	34
Consideraciones éticas.....	34
Financiamiento.....	35
Recursos humanos, físicos, financieros.....	35
Conflictos de interés.....	36
Análisis estadístico.....	37
Resultados.....	38
Discusión.....	49
Conclusiones.....	52
Bibliografía.....	53
Anexos.....	56

Agradecimientos

“Gracias a la vida, que me ha dado tanto...”

Violeta Parra 1917-1967

Abreviaturas

Siglas	Significado
CT	Cáncer testicular
TCG	Tumor de células germinales
TCGNS	Tumores de Células Germinales No Seminomatoso
EC	Estadio Clínico
MT	Marcadores tumorales
USG	Ultrasonido
TAC	Tomografía axial computarizada
PET CT	Tomografía por emisión de positrones
β hGC	Fracción β de la Gonadotropina Coriónica Humana
AFP	Alfafetoproteína
DHL	Deshidrogenasa Láctica
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
IGCCCG	International Germ Cell Cancer Collaborative Group
LR	Linfadenectomía Retroperitoneal
LRN	Linfadenectomía Retroperitoneal Neuropreservadora
SG	Sobrevida Global
BEP	Bleomicina, Etopósido, Cisplatino

Marco Teórico

Introducción

El cáncer testicular (CT) representa el 1-2% en todo el mundo de los cánceres diagnosticados en hombres. En la actualidad, los tumores testiculares presentan tasas de curación excelentes, debidas principalmente al diagnóstico temprano y a su extrema quimio y radiosensibilidad. El 95% de los tumores testiculares se originan en las células germinales y 5% son del estroma gonadal. Hace cincuenta años, un diagnóstico de cáncer testicular metastásico significaba un 90% de posibilidades de muerte dentro de 1 año. Hoy se espera una cura en el 95% de todos los pacientes que han recibido un diagnóstico de cáncer testicular y en el 80% de pacientes con enfermedad metastásica.¹

Epidemiología

El CT es el cáncer más común entre los 15 y 35 años en países occidentales. En Estados Unidos a 2016 constituía el 1% de las malignidades en los hombres con 8500 nuevos casos diagnosticados por año.² La incidencia general de cáncer testicular varía de <1 individuo afectado por cada 100,000 hombres. En Estados Unidos, el cáncer testicular es más común en individuos caucásicos (6.9 individuos afectados por cada 100,000 hombres), a diferencia de los afroamericanos (1.2 individuos afectados por cada 100,000 hombres). A nivel mundial aproximadamente el 50% de los pacientes se diagnostican con tumores seminomatosos, siendo el pico de incidencia entre los 25-45 años y el otro 50% presentará tumores germinales mixtos no seminomatosos con pico de incidencia de los 15 a 30 años.² De los tumores de células germinales 95-99% se presentarán en el testículo y sólo 1-5% serán extragonadales. En el diagnóstico inicial, 70% de los pacientes tendrán enfermedad en estadio I mientras que 30% de los pacientes son diagnosticados con enfermedad en etapa avanzada, además solo 2-4% tendrán tumores sincrónicos bilaterales.³

Factores de Riesgo

Los factores genéticos y ambientales parecen desempeñar un papel en este aumento de incidencia. El riesgo de cáncer testicular es de 8 a 10 veces mayor en personas con un hermano afectado, y 4 a 6 veces más alto en un hijo de una persona con la neoplasia. Se ha relacionado con trastornos genéticos incluidos el síndrome de Down, síndrome de Klinefelter y el síndrome de disgenesia testicular con riesgo de presentación de hasta 40 veces más.¹ La criptorquidia, aumenta el riesgo de presentar TGC de 10-40 veces y aproximadamente el 12% de los tumores aparecen en este contexto.² En un estudio que involucró a 16.983 hombres con criptorquidia, el riesgo relativo de cáncer testicular fue de 2.2 entre los que se sometieron orquidopexia antes de los 13 años de edad, en comparación con 5.4 entre los que se sometieron a cirugía a los 13 años de edad o más, lo que sugiere que los cambios hormonales en la pubertad son un factor en el riesgo de cáncer testicular entre los niños. Sin embargo, el 90% de las personas con cáncer testicular no tienen antecedentes de criptorquidia.⁴ La microlitiasis testicular está presente en aproximadamente el 5% de los hombres de 18 a 35 años. No hay evidencia definitiva de que la microlitiasis sea una condición premaligna, aunque a menudo coexiste en el contexto de malignidad.⁵

Biología molecular

Se ha centrado un interés significativo en los cambios que involucran al cromosoma 12. Se ha reportado el isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12 i(12p), en hasta el 90% de los pacientes con TCG. Se ha llegado a concluir que es casi una característica patognomónica de TGC de todos los tipos histológicos, ya sea de origen gonadal o extragonadal. Esta anomalía citogenética se ha detectado en el tejido de carcinoma in situ, lo que sugiere que es un marcador temprano, sin embargo, no es la causa de la carcinogénesis. Algunos otros genes que se han implicado incluyen KRAS, CCLD2 Y EGFR con un papel menos claro. ²

Histopatología

Clasificación de Tumores de las células germinales OMS 2004 ²

- Neoplasia intratubular de las células germinales
- Seminoma (incluye casos con células sincitiotrofoblásticas)
 - Atípico
 - Anaplásico
- Seminoma espermatocítico (mencionar si existe componente sarcomatoso)
- Carcinoma embrionario
- Tumor del saco vitelino: Patrones reticular, sólido y polivesicular, diferenciación parietal, intestinal, hepatoide y mesenquimatoso
- Coriocarcinoma
- Teratoma (maduro, inmaduro, con diferenciación maligna)
- Tumores con más de una estirpe histológica (especificar el porcentaje de los diferentes componentes individuales)

Clínicamente, la distinción más importante es entre seminomas puros y todos los demás cánceres con componentes no seminomatosos. ³

Subtipos histológicos

◆ Seminoma

Los seminomas representan el 40% de todos los TCG. Los tres patrones histológicos distintos que históricamente se han descrito son seminoma clásico, seminoma anaplásico y seminoma espermatocítico. El seminoma clásico generalmente se manifiesta en la cuarta o quinta década. Se localiza en los testículos (estadio I) en aproximadamente el 70% de los pacientes y es metastásico a ganglios linfáticos en un 25%. Las metástasis viscerales están presentes en < 5% de los pacientes y, en general, ocurren tarde en el curso de la enfermedad. El seminoma espermatocítico representa aproximadamente el 5% de todos los seminomas y merece una consideración especial. Generalmente ocurre en la sexta década. Aunque es más probable que sea bilateral que el seminoma típico (6% vs 2%), sin embargo, es una neoplasia maligna bastante indolente en la que los eventos metastásicos son claramente poco comunes. El seminoma espermatocítico se puede distinguir histológicamente del seminoma clásico por la relativa falta de compartimentación de láminas de células por tabiques fibrosos, marcada variación en el tamaño celular y por la ausencia de infiltración linfocítica.^{2,3}

◆ Carcinoma embrionario

Los carcinomas embrionarios puros representan más del 60% de los Tumores de Células Germinales No Seminomatosos (TGCNS), aunque se pueden encontrar focos de elementos embrionarios en la gran mayoría de estos tumores. Ocurre en personas de 20 a 30 años y es un tumor altamente maligno caracterizado por un crecimiento rápido y voluminoso. Además de la diseminación linfática, estos tumores se caracterizan por la diseminación hematológica particularmente al pulmón y al hígado. Hasta 60% de los pacientes tienen metástasis al diagnóstico, y la probabilidad de metástasis ganglionares ocultas en tumores en Estadio Clínico I (EC) es en función de la proporción que está compuesto de carcinoma embrionario. Además, este tipo de tumor tiene la tasa más alta de invasión venosa, invasión linfática e invasión de la túnica (capsular) en los tumores en EC I y II. Las características celulares del carcinoma embrionario se correlacionan con su comportamiento más agresivo e incluyen células anaplásicas con características embrioides, además de grandes núcleos pleomórficos, figuras mitóticas y multinucleación. El estroma varía de suelto a grueso y fibroso.²

◆ Teratoma y teratocarcinoma

El teratoma maduro tiene elementos de una o más de las tres capas germinales que están completamente diferenciadas. El teratoma puro es poco común y comprende <5% de los TCG en adultos. Cuando un teratoma tiene un estroma celular y activo con figuras mitóticas, se conoce como teratoma inmaduro. Éste tipo de tumores están compuestos de espacios sólidos y quísticos en la superficie de corte, con áreas de hemorragia y necrosis. Se observa una mezcla histológica de cartílago, músculo o tejido epitelial completamente diferenciado y elementos embrionarios malignos. El teratoma maduro es el menos agresivo de los TCGNS, aunque hasta 30% de los pacientes adultos con teratoma tratado con orquiectomía sola en EC I, posteriormente se desarrollará una recaída, lo que sugiere que los teratomas puros no deberían estar exentos de la estadificación clínica y patológica habitual. La historia natural de los teratocarcinomas se encuentra en algún lugar entre el teratoma maduro y el carcinoma embrionario, pero para fines prácticos (diagnósticos y terapéuticos), los teratocarcinomas se pueden agrupar con carcinomas de células embrionarias.²

◆ Coriocarcinoma

El coriocarcinoma es el TCGNS más agresivo, con diseminación hematológica temprana a pulmones, hígado, cerebro y otros sitios viscerales. El coriocarcinoma puro es extremadamente raro, representa menos del 0.5% de todas las neoplasias malignas testiculares, pero las áreas focales del coriocarcinoma se observan en aproximadamente el 12% de los carcinomas embrionarios y teratocarcinomas. Debido a que la enfermedad en estadios avanzados es común en el momento del diagnóstico, el coriocarcinoma puro tiene un pobre pronóstico. La Fracción β de la Gonadotropina Coriónica Humana (β -HGC) sérica generalmente está elevada en pacientes con coriocarcinoma, y la presencia de niveles séricos de hCG muy altos debería elevar el índice de sospecha de coriocarcinoma y el requisito asociado de imágenes del cerebro, pulmón e hígado para descartar patología avanzada. El coriocarcinoma no produce Alfafetoproteína (AFP).^{2, 6}

◆ Senos endodérmicos

También conocidos como tumores del saco de Yolk, los tumores puros son muy raros, y representan el 1% de los TCG en adultos. La mayoría se encuentran en combinación con otros tipos de tumores, y ocurren en hasta el 70% de los TCG. Los tumores de senos endodérmicos ocurren con mayor frecuencia en niños, en quienes parecen ser un subtipo histológico menos agresivo. Las características histológicas de los tumores del saco vitelino, pueden observarse en varios patrones comunes. Casi todos los pacientes con tumores del saco vitelino tienen elevaciones en la AFP sérica.^{2,7}

Clínica

La mayoría de los pacientes con CT se presentan con una masa testicular indolora. La criptorquidia es más común del lado derecho, por lo tanto, también lo es el CT. Ocasionalmente el tumor puede desarrollar un hidrocele reactivo. Sólo 18-46% de los pacientes se presentan con dolor testicular.² Las masas testiculares generalmente se hacen notar después de un trauma local. Los síntomas menos frecuentes incluirán ginecomastia en tumores productores de β HCG como coriocarcinoma (10%), dolor en espalda o flanco por enfermedad metastásica (10%) e infertilidad (<5%). Aproximadamente el 25% de los pacientes con enfermedad avanzada tienen síntomas referibles a sus metástasis, como dolor de espalda.² Las metástasis pulmonares pueden presentarse con síntomas de dificultad respiratoria o, rara vez, hemoptisis. Si los pacientes tienen afección retroperitoneal extensa, pueden experimentar síntomas de compresión de los órganos circundantes (es decir, dolor en el costado por uropatía obstructiva) o dolor lumbar.⁵

Las masas testiculares son firmes a duras, y generalmente el saco escrotal es normal a menos que haya una gran masa que cause distensión. El paciente con una masa testicular debe, someterse a un examen físico cuidadoso y completo, incluido un examen de linfadenopatía, masas intraabdominales, hepatomegalia, sensibilidad ósea y anomalías pulmonares. Un historial neurológico completo y un examen neurológico son esenciales si existe preocupación por metástasis cerebrales, particularmente en pacientes con algún componente de coriocarcinoma.²

Los tumores primarios de pacientes con seminoma tienden a ser más grandes y más homogéneos, con afectación difusa del testículo, mientras que los elementos embrionarios y teratomatosos tienden a formar masas más pequeñas y discretas. Los tumores de crecimiento rápido, particularmente aquellos con diseminación extranodal, deberían aumentar la posibilidad de coriocarcinoma.²

Diseminación linfática

La historia natural de los TCG se define en gran medida por la diseminación linfática los ganglios linfáticos retroperitoneales al inicio de la enfermedad, por otro lado, la diseminación hematógena se desarrolla más tarde. Por lo tanto, la mayoría de los TCG con metástasis pulmonares o viscerales tendrán afectación concomitante de ganglios linfáticos retroperitoneales. El coriocarcinoma puro es una excepción, caracterizada por una diseminación hematógena temprana a los pulmones, el cerebro y las vísceras. La biología más agresiva de los TCG no seminomatosos se evidencia en aproximadamente el 60% al

70% de los pacientes con TCG no seminomatosos que tendrán compromiso ganglionar u otro tipo de metástasis en la presentación, en comparación con el 25% en pacientes con seminoma puro. El seminoma generalmente se propaga a los ganglios paraaórticos de la primera estación, aunque (como con el TCG no seminomatoso) los ganglios pélvicos pueden verse afectados si el saco escrotal ha sido violado, ya sea por el tumor primario o en el caso de exploración transescrotal por cirugía inguinal.

La presencia de metástasis extranodal no pulmonar (hueso o hígado) asegura un pronóstico adverso. Un primario testicular del lado derecho con mayor frecuencia tiene metástasis ganglionares intercavaoáticas, seguido (en orden decreciente de frecuencia) por los ganglios precavales y preaórticos.²

Diagnóstico

◆ Ultrasonido testicular

Ante la sospecha de una masa testicular, la primera prueba de elección generalmente es un ultrasonido (USG) escrotal. Para la detección de malignidad testicular, el USG tiene una sensibilidad y especificidad del 92%-98% y del 95%-99%, respectivamente. Nunca se debe realizar una biopsia de una lesión testicular.^{1,2}

◆ Orquiectomía

Cualquier paciente con una masa testicular o una ecografía anormal, o ambas, debe tener un carcinoma testicular descartado por medio de una orquiectomía transinguinal radical unilateral. La orquiectomía es el procedimiento definitivo tanto para el diagnóstico patológico como para el control local del tumor primario y es un procedimiento curativo para la mayoría de los hombres con enfermedad patológicamente limitada al testículo. La extracción de testículos sospechosos por medio de una orquiectomía inguinal debe realizarse incluso en pacientes en quienes el diagnóstico de TCG se realizó mediante biopsia de un sitio metastásico. El retraso de la orquiectomía por hasta dos ciclos de quimioterapia se indica ocasionalmente, cuando el control de la enfermedad metastásica debe obtenerse con urgencia. Las orquiectomías transescrotales o las biopsias con aguja están absolutamente contraindicadas porque se han asociado con hasta un 24% de incidencia de recurrencia local o diseminación inguinal a ganglios linfáticos.²

Después de la orquiectomía, el examen anatomopatológico del testículo debe incluir las siguientes investigaciones:

- Características macroscópicas: lado, tamaño del testículo, tamaño máximo del tumor y características macroscópicas del epidídimo, el cordón espermático y la túnica vaginalis.

- Toma de muestras: sección de 1 cm² por cada centímetro de diámetro máximo del tumor, incluido el parénquima macroscópicamente normal (si estuviera presente), la túnica albugínea y el epidídimo, con selección de las áreas sospechosas. Al menos una sección proximal y una distal del cordón espermático más cualquier área sospechosa.

-Características microscópicas y diagnóstico: estirpe histológica (especificar los componentes individuales y estimar la cantidad en porcentaje); presencia o ausencia de invasión venosa y/o linfática peritumoral; presencia o ausencia de invasión de la albugínea,

la túnica vaginalis, la “rete testis”, el epidídimo o el cordón espermático, y la presencia o Cáncer de Testículo o ausencia de neoplasia germinal intratubular en el parénquima no tumoral.⁵

Estadificación clínica y evaluación del riesgo

◆ Marcadores tumorales

Los Marcadores Tumorales (MT) son un componente fundamental de la evaluación de laboratorio de pacientes con sospecha de neoplasias testiculares, que ofrecen información de diagnóstico, estadificación y pronóstico y permiten medir la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

- La β HCG es una glicoproteína de 45,000 kb de peso molecular. Consiste en dos subunidades unidas covalentemente, una subunidad alfa compartida por la hormona luteinizante (LH), FSH y la hormona estimulante de la tiroides, y una subunidad beta única que se puede medir fácilmente en suero. Se observan elevaciones de hCG en neoplasias distintas de los TCG, incluidos los cánceres de próstata, vejiga, ureteral y renal. Se han observado elevaciones en pacientes que usan marihuana. La vida media biológica de la β HCG sérica es de aproximadamente 24 hrs. En los TGC, la hCG es producida por células sincitiotrofoblásticas en carcinoma embrionario, coriocarcinoma y seminoma (donde se eleva en el 20% de los casos, con elevación que no supera los 100 mUI / ml). Los niveles extremadamente altos de hCG generalmente se asocian con coriocarcinoma.
- La AFP es una glicoproteína que es la principal proteína sérica del feto. También es una proteína oncofetal, que se encuentra no solo en pacientes con TCG no seminomatoso, sino también en mujeres embarazadas (producción hepática fetal), en pacientes con carcinoma hepatocelular y, ocasionalmente, en niveles algo más bajos, en pacientes con hígados cirróticos que demuestran regeneración nodular o en pacientes con hepatitis. Su vida media biológica es de 4 a 6 días. En un adulto, los valores normales deben ser inferiores a 15 ng/ml. Las elevaciones de la AFP se observan con mayor frecuencia en el carcinoma embrionario y los tumores de senos endodérmicos, en hasta el 89% de los tumores. Los seminomas puros y los coriocarcinomas puros no producen AFP.
- La DHL es un marcador inespecífico que parece estar relacionado con la carga tumoral y que puede servir como indicador de respuesta al tratamiento y como predictor de pronóstico. Es interesante observar que el gen para la isoenzima 1 de DHL se asigna al cromosoma 12, y su nivel sérico se correlaciona con el número de copias de i(12p) en el tumor, un marcador genético bastante específico de células germinales.^{2,7}

En general, aproximadamente el 85% de los no seminomas tendrán una elevación de AFP o β-HCG. Aproximadamente el 15% tienen marcadores negativos. La elevación de AFP sola está en el 40% de los TCG no seminomatosos, y la elevación de β-HCG sola se observa en el 50% al 60%. Es importante tener en cuenta que hasta el 30% de los pacientes con TCG no seminomatoso en estadio temprano tendrán marcadores séricos normales, por

lo que la ausencia de elevación del marcador no debería influir en la decisión de realizar una orquiectomía. Aunque la mayoría de los seminomas y hasta el 30% de los TCG no seminomatosos son marcadores negativos, los niveles de AFP, LDH y β -HCG siempre deben verificarse antes y después de la orquiectomía. La persistencia de niveles elevados de AFP o β -hCG superiores a los predichos según la vida media de estas glucoproteínas después de la orquiectomía implica enfermedad residual (oculta). En ocasiones, la lisis tumoral con quimioterapia dará como resultado "brotos" transitorios o aumentos en los marcadores séricos seguidos de una disminución posterior. Las mediciones de AFP y β -hCG ofrecen una excelente herramienta para controlar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. ²

Estudios de extensión

En relación a los estudios de extensión, en pacientes clínicamente estables, las imágenes pueden realizarse antes o después de la orquiectomía, no obstante, nunca deben retrasar la cirugía. El objetivo de los estudios radiográficos de postorquiectomía de rutina es detectar evidencia de diseminación al retroperitoneo y los pulmones. En consecuencia, todos los pacientes con TCG deben someterse a una tomografía computarizada del tórax, el abdomen y la pelvis. Se debe tener precaución en la interpretación de las tomografías computarizadas de tórax de pacientes que han recibido bleomicina, porque la fibrosis pulmonar subclínica puede tener la apariencia de nódulos metastásicos. Los tumores germinales tienen una tasa de crecimiento rápido y por lo tanto la TAC tiene una vigencia de 4 semanas para dictar el inicio del tratamiento en aquellos pacientes vírgenes al mismo. Se ha evaluado la sensibilidad y la especificidad de la TAC abdominal para detectar metástasis en los ganglios linfáticos en pacientes con enfermedad en EC I. Con un corte de 10 mm o mayor, una sensibilidad del 37% y una especificidad del 100% fueron observados; un límite de 4 mm mejoró la sensibilidad al 93% pero disminuyó la especificidad al 58%.^{2,8}

Por otro lado, si el tumor primario tiene un componente significativo de coriocarcinoma o si presenta signos o síntomas sugestivos de metástasis cerebrales, se deben obtener imágenes del cerebro por medio de Resonancia Magnética (RMI). ⁵

La tomografía de emisión de positrones (PET) marcada con flúor-18 se ha utilizado para identificar el cáncer viable en masas residuales de posquimioterapia en pacientes con seminoma puro. Se ha informado sensibilidad y especificidad del 88% y 95%, respectivamente, junto con valores predictivos positivos y negativos altos (90% y 96%). Por el contrario, la utilidad de PET en la estadificación inicial de pacientes con TCG es menos clara. Varios informes han evaluado la precisión de FDG-PET en comparación con la estadificación por tomografía computarizada en pacientes con TCG en EC I y II. La sensibilidad y la especificidad se informaron como 73% a 94% y 40% a 78%, respectivamente. Debido a estos datos, PET no se usa de forma rutinaria ni se recomienda como estadificación inicial para estadios tempranos. ²

Estadificación

La estadificación se basa en la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2017. La estadificación ideal se realiza posterior a la orquiectomía y también toma en cuenta los niveles de marcadores tumorales.⁹

T clínica	
cTX	No puede evaluarse el tumor primario
cT0	No se encuentra el tumor primario
pTis	Neoplasia células germinales in situ (<u>carcinoma in situ</u>)
cT4	Invade el escroto con o sin invasión vascular o linfática

T por patología	
pTX	No puede evaluarse el tumor primario: normalmente porque no se ha realizado la extirpación quirúrgica del testículo (orquiectomía)
pT0	No se encuentra el tumor primario: puede ocurrir si el tumor desaparece de forma espontánea, o también si el tumor se ha originado en un lugar distinto del testículo (ver factores pronósticos)
pTis	Neoplasia células germinales in situ (<u>carcinoma in situ</u>)
pT1	Tumor limitado al testículo puede invadir rete testis, sin invasión linfovascular
pT1a	Tumor menor a 3 cm (Solo aplica en seminoma puro)
pT1b	Tumor mayor a 3cm (Solo aplica en seminoma puro)
pT2	Tumor limitado al testículo puede invadir rete testis, con invasión linfovascular/ Tumor que invade el tejido blando hiliar o epidídimo, o que penetra en la capa mesotelial visceral de la recubierta externa o túnica albugínea con o sin invasión linfovascular
pT3	Invade directamente el tejido del cordón espermático con o sin invasión linfovascular
pT4	Invade el escroto con o sin invasión linfovascular

N por clínica	
cNX	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos.
cN0	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos.
cN1	Metástasis en un solo ganglio linfático igual o menor de 2 cm. O en varios ganglios linfáticos, ninguno mayor de 2 cm.
cN2	Metástasis en un solo ganglio linfático con diámetro entre 2-5 cm. O ganglios linfáticos múltiples con diámetro mayor de 2 per no mayor de 5 cm
cN3	Metástasis en ganglios linfáticos con diámetro mayor de 5 cm.

N por patología	
pNX	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos.
pN0	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos.
pN1	Metástasis en un solo ganglio linfático igual o menor de 2 cm. O en 5 o menos ganglios linfáticos, ninguno mayor de 2 cm.
pN2	Metástasis en un solo ganglio linfático con diámetro entre 2-5 cm. O más de 5 ganglios ninguno mayor de 5 cm o evidencia de extensión extranodal
pN3	Metástasis en ganglios linfáticos con diámetro mayor de 5 cm.

M	
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Nodos no retroperitoneales o metástasis pulmonar
M1b	Metástasis viscerales no pulmonares

Marcadores séricos	
SX	Marcadores no realizados o no disponibles
S0	Marcadores normales
S1	DHL <1,5 x límite superior de la normalidad; y β-hCG <5000 mUI/mL; y AFP <1000 ng/mL
S2	LDH 1,5-10 x límite superior de la normalidad; o β-hCG 5000-50.000 mUI/mL; o AFP 1000-10.000 ng/mL
S3	LDH > 10 x límite superior de la normalidad; o β-hCG >50.000 mUI/mL; o AFP >10.000 ng/mL

Estadios

	T	N	M	S
Estadio 0	Tis	N0	M0	S0
Estadio I	T1-4	N0	M0	S 0-3
IA	T1			S0
IB	T2-4			S0
IS	T1-4 o Tx			S 1-3
Estadio II	T1-4 o Tx	N1-3	M0	S 0-1
IIA		N1		
IIB		N2		
IIC		N3		
Estadio III	T1-4 o Tx	N 0-3	M1a	S 0-3
IIIA		N 0-3	M1a	S 0-1
IIIB		N 1-3	M0	S2
		N 0-3	M1a	S2
IIIC		N 1-3	M0	S3
		N 0-3	M1a	S3
		N 0-3	M1b	S 0-3

Clasificación pronóstica

En el cáncer de testículo existen factores pronósticos de gran importancia, por lo que en el año 1997 se elaboró una clasificación pronóstica de enorme alcance, aún vigente, y crítica a la hora de determinar el tratamiento más adecuado para cada enfermo: La Clasificación Pronóstica del International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG).¹⁰

Riesgo	No seminoma	Seminoma
Riesgo Bajo (bueno)	Tumor primario testicular o retroperitoneal y Sin metástasis pulmonares o viscerales Cualquier valor de los siguientes: AFP < 1,000 ng/mL hCG < 5,000 iu/L LDH < 1.5 por arriba del límite normal	Cualquier sitio primario y Sin metástasis pulmonares o viscerales y AFP Normal hCG Cualquier valor LDH Cualquier valor
Riesgo Intermedio	Tumor primario testicular o retroperitoneal y Sin metástasis pulmonares o viscerales Cualquier valor de los siguientes: AFP 1,000 – 10,000 ng/mL hCG 5,000 – 50,000 iu/L LDH 1.5 -10 por arriba del límite normal	Cualquier sitio primario y Con metástasis pulmonares o viscerales y AFP Normal hCG Cualquier valor LDH Cualquier valor
Riesgo alto	Tumor primario en mediastino y Sin metástasis pulmonares o viscerales Cualquier valor de los siguientes: AFP > 10,000 ng/mL hCG > 50,000 iu/L LDH >10 por arriba del límite normal	No existen pacientes clasificados con riesgo alto

Predictores de enfermedad avanzada o recaída

Varios estudios han identificado evidencia histológica de invasión vascular o linfática en el tumor primario como un predictor de recaída o compromiso ganglionar oculto en pacientes con enfermedad en estadio clínico I que fueron seguidos después de la orquiectomía con vigilancia, o tratados con linfadenectomía retroperitoneal. El estudio de Simmons et al de 259 pacientes con TCGNS identificó la invasión de venas o linfáticos, junto con dos características histológicas (presencia de carcinoma embrionario <30%, y ausencia de componente de senos endodérmicos), como cuatro factores más predictivos de recaída. Si tres o cuatro características estaban presentes, la probabilidad de recaída o compromiso ganglionar oculto era del 58%; los pacientes con dos factores de riesgo positivos tenían un 24% de posibilidades de recaída, mientras que los pacientes con cero o un factor de riesgo desarrollaron una recaída solo el 9% de las veces.¹¹ Un estudio prospectivo más reciente

observó un riesgo de recaída del 13,5% para los hombres con enfermedad en estadio I sin invasión vascular, en comparación con casi el 40% si la invasión vascular estaba presente.¹²

Tratamiento Tumor de Células Germinales No Seminomatoso EC I

Debido a que nuestro estudio se centra en pacientes con TCGNS en EC I, nos centraremos en el tratamiento de esta patología para este estadio, sin abordar el tratamiento del seminoma o el resto de los EC de los TCGNS.

Si se realiza el tratamiento correctamente, la tasa de curación de los pacientes con TCGNS estadio I debería ser del 90% independientemente del manejo elegido. La evolución de la técnica quirúrgica mejorada, la mayor capacidad de vigilancia juiciosa y el advenimiento de la quimioterapia sistémica de gran éxito han servido para hacer que el manejo del NSGCT en estadio clínico I sea controvertido y tenga diversas opciones. A todo paciente se le debe realizar la orquiectomía por vía inguinal, una vez adecuadamente estadificado se procede a continuar con terapia adyuvante. Existen cuatro modalidades de tratamiento para pacientes con seminoma ECI: observación, radioterapia, quimioterapia o cirugía. Los pacientes que tienen persistencia de los marcadores tumorales posterior a la orquiectomía muy probablemente tienen enfermedad microscópica y deberán ser tratados como etapa avanzada.¹³

De acuerdo a las guías NCCN 2020 el tratamiento de estadios tempranos se podría dividir si el paciente tiene o no factores de riesgo.⁹

- **Tratamiento recomendado en paciente sin factores de riesgo**

Se toma en cuenta para catalogar a paciente como sin riesgo dependiendo si presentan: invasión linfovascular, invasión del cordón espermático o invasión del escroto. Las guías NCCN recomiendan como opción preferida la vigilancia, aunque dejan abiertas las otras posibilidades de tratamiento.⁹

- **Tratamiento recomendado en paciente con factores de riesgo**

En pacientes con factores de riesgo de igual manera aplican las 3 opciones de tratamiento. Sin embargo, NCCN recomienda que una opción sería un ciclo de BEP, aunque también existe la opción de vigilancia. En el estudio SWENOTECA donde pacientes con EC I con o sin factores de riesgo recibieron 1 ciclo de BEP, se demostró que la recurrencia era de 3.2% vs 1.6% en el contexto de invasión linfovascular, con supervivencia global de 100% a 5 años.⁹

La controversia ha permanecido durante las 2 últimas décadas dado que alrededor del 30% de todos los pacientes albergan metástasis microscópicas ocultas en los ganglios linfáticos retroperitoneales las cuales no se pueden detectar de forma fiable por las técnicas de imagen modernas, los marcadores tumorales o los abordajes moleculares. Con cirugía la fiabilidad del estadiaje es más precisa, aunque si recurre podría requerir quimioterapia de salvamento. Con quimioterapia primaria, aproximadamente 50-70% de los pacientes son sobretreadados y pueden estar expuestos a complicaciones a largo plazo innecesarias.

◆ Vigilancia

La vigilancia activa representa una estrategia de tratamiento con el objetivo de detectar recurrencias retroperitoneales o sistémicas y para tratar sólo a aquellos pacientes con enfermedad metastásica documentada disminuyendo de ese modo el riesgo de sobretreatmento innecesario. La estrategia de vigilancia después de la orquiectomía, seguida de terapia sistémica al primer signo de recaída, se basa en la observación de que solo del 20% al 40% de los pacientes con enfermedad en estadio clínico I tienen compromiso ganglionar oculto, la creencia de que la mayoría de estos pacientes por lo tanto, se puede evitar la morbilidad asociada con cirugía y la confianza en la quimioterapia como una modalidad curativa de "rescate" para aquellos pacientes en los que se produce una recaída. Se ha observado que en pacientes sometidos a vigilancia después de la orquiectomía reveló una tasa de recaída de aproximadamente el 30%, pero una tasa de supervivencia general libre de enfermedad de más del 95%. Estos datos se han interpretado para sugerir que la estrategia de vigilancia produce resultados equivalentes a LRN en pacientes cuidadosamente seleccionados, de ahí que los enfoques de vigilancia adaptados al riesgo utilizando el estado de invasión linfovascular han ido ganando aceptación.²

Cuando se recomienda vigilancia activa para bajo riesgo o en ciertos escenarios también para TCGNS estadio I de alto riesgo se tienen que considerar dos importantes aspectos principales:

-El riesgo de tumores malignos secundarios debido a la exposición repetitiva a la radiación de las pruebas de imagen

-Un tratamiento más intensivo en caso de recaída (3 ciclos de Bleomicina, Etopósido y Cisplatino (BEP) ± LRP postquimioterapia) en comparación con la terapia activa primaria (1 ciclo de BEP).¹⁴

La vigilancia exitosa requiere un estricto cumplimiento de los criterios de selección y las metodologías de vigilancia. La mayoría de los centros dependen de marcadores séricos, exámenes físicos y radiografías de tórax obtenidas cada 2 meses, y TAC de abdomen y pelvis cada 4 meses el primer año, cada 4 a 6 meses el segundo y tercer año, y anualmente a partir de entonces. Los criterios de elegibilidad deben incluir un paciente conforme y motivado, en el que se haya llevado a cabo una estadificación clínica rigurosa (examen negativo, marcadores séricos, radiografía de tórax o TAC, y TAC abdominal y pélvica). Se podría dejar de realizar TAC al quinto año de vigilancia a menos que exista sospecha de enfermedad. El cumplimiento del paciente con los programas de vigilancia intensiva sigue siendo un problema reconocido, y la vigilancia exitosa exige una rigurosa selección de pacientes. La mayoría de las recaídas en pacientes con enfermedad en EC I que han seleccionado orquiectomía sola y son seguidas con vigilancia se identifican a través de marcadores tumorales, y en general ocurren en el retroperitoneo. Aunque algunos investigadores han hecho la observación de que la mayoría de estas recaídas retroperitoneales ocurren con enfermedad voluminosa, no hay evidencia que sugiera que la Sobrevida Global (SG) esté afectada.¹⁵

En un estudio retrospectivo, 223 pacientes con TCGNS estadio clínico I siguieron vigilancia independientemente de su perfil de riesgo pronóstico. La invasión vascular estaba presente,

ausente o era desconocida en 66%, 27% y 7% respectivamente. Después de una mediana de seguimiento, 59 (26%) de los pacientes recurrieron con enfermedad de buen pronóstico y todos fueron rescatados con quimioterapia sistémica, 8% de los pacientes necesitaron someterse a linfadenectomía retroperitoneal. Sólo la mitad de los pacientes con recurrencia demostraban invasión vascular en sus piezas de orquiectomía.¹⁶

En un estudio canadiense por Zuniga et al. en un seguimiento a 25 años en 371 pacientes entre 1981 y 2005, la tasa de recaída general fue del 28% y la supervivencia específica de la enfermedad a 5 años es casi 100%. Estratificado en grupos de riesgo, el 52% del grupo de alto riesgo tuvo recaída, mientras que para el grupo de bajo riesgo sólo 16% recayeron, mostrando la necesidad de un seguimiento metódico. La presencia de invasión linfovascular y carcinoma embrionario puro fueron los únicos factores de riesgo significativos para la presencia de enfermedad metastásica.¹⁷

Basándose en los resultados presentados, la vigilancia activa podría ser utilizada en ambos tumores testiculares germinales no seminomatosos estadio clínico I de bajo riesgo y de alto riesgo. Mientras que representa el abordaje estándar en los pacientes de bajo riesgo con una tasa esperada de recaídas del 12-15%, los pacientes de alto riesgo y los médicos que siguen la estrategia de vigilancia tienen que estar informados sobre el riesgo de recaída del 50% y de la necesidad urgente de adherirse a programas de seguimiento estrictos para mantener la alta tasa de curaciones.¹⁴

La vigilancia activa es actualmente el enfoque preferido en la Universidad de Indiana para la etapa I seminoma, una de las pioneras en el tratamiento de esta patología. El uso de vigilancia activa significa que en la mayoría de los pacientes se evitó la posible toxicidad aguda y crónica de la radioterapia o quimioterapia.¹⁸

◆ Quimioterapia adyuvante

Hasta el 50% de los pacientes con TCGNS en estadio clínico de alto riesgo I posteriormente presentan afectación ganglionar patológica, por lo tanto, se ha sugerido que la quimioterapia podría servir como terapia adyuvante primaria efectiva después de la orquiectomía, evitando así a los pacientes una Linfadenectomía Retroperitoneal (LR).¹⁹

La recomendación es que previo al tratamiento sistémico el paciente debe de contar con una TAC de menos de 4 semanas para descartar enfermedad avanzada.⁹

La obvia preocupación con la quimioterapia es la exposición de un grupo de pacientes jóvenes a corto y largo plazo de los fármacos citotóxicos, incluidos nefrotoxicidad, neurotoxicidad y ototoxicidad por cisplatino, riesgo de aparición de leucemia mieloide aguda debido a etopósido, además efectos cardiovasculares y problemas de fertilidad.²⁰

Debido a que la recaída nunca ocurrirá en la mayoría de los hombres con TCGNS en estadio I, la cirugía o la quimioterapia adyuvante podrían resultar en el sobret ratamiento de un número sustancial de hombres. Estudios más recientes han evaluado un enfoque adaptado al riesgo, con el objetivo de evitar a los pacientes con buen pronóstico las posibles toxicidades de la quimioterapia o la cirugía. En un gran estudio español, se aplicó un enfoque adaptado al riesgo a la selección de pacientes para quimioterapia después de la

orquiectomía. Los pacientes con invasión vascular o invasión de estructuras locales recibieron dos ciclos de BEP, mientras que aquellos sin estos riesgos fueron sometidos a vigilancia. Una proporción de recaída de menos del 1% en los primeros 2 años, en comparación con una tasa de recaída del 20% (71 de 358) en los pacientes sometidos a vigilancia, sugiere que el uso de quimioterapia en este contexto previene la recaída, pero no aborda específicamente la cuestión de la proporción de pacientes que estuvieron expuestos innecesariamente a los riesgos de la quimioterapia. Desde el advenimiento de la quimioterapia basada en cisplatino, que se usa en este contexto como terapia de rescate o adyuvante, la tasa de supervivencia a largo plazo se aproxima al 100% para pacientes con tumores patológicos en estadio I y al 96% para pacientes con patología tumores en estadio IIA. Los pacientes con enfermedad patológica en estadio IIA que son tratados con orquiectomía y RPLND solo tienen una tasa de recaída de hasta 30% a 40%.¹⁴

El más convincente de los estudios adaptados al riesgo incluyó a 745 hombres con NSGCT en estadio I inscritos en el programa de manejo del Grupo de Cáncer Testicular de Suecia y Noruega (SWENOTECA). Los pacientes con invasión linfovascular se sometieron a quimioterapia con uno o dos ciclos de quimioterapia BEP, y pacientes sin invasión linfovascular se siguió con vigilancia o un curso de BEP. No se utilizaron otros criterios para estratificar a los pacientes para el tratamiento. La tasa de recaída en una mediana de 5 años para pacientes sin invasión linfovascular en la vigilancia fue de 13.5%, con la mayoría de las recaídas ocurridas durante el primer año, mientras que en el grupo de pacientes que presentaban invasión linfovascular correspondió al 41.7%. Un ciclo de BEP redujo esta tasa de recaída en pacientes con invasión linfovascular negativa a 1.3%. De acuerdo con estudios anteriores, la tasa de recaída para el pequeño número de hombres con invasión linfovascular que no recibieron ninguna terapia adyuvante fue del 41.7%. Un ciclo de BEP adyuvante redujo esta tasa a 3.2%, y no ocurrieron recaídas en pacientes con dos ciclos de BEP adyuvante con una mediana de seguimiento de 4.8 años.¹²

◆ Radioterapia adyuvante

La radioterapia adyuvante fue el tratamiento estándar durante muchos años antes de la introducción de quimioterapia en la década de 1970. Aunque el TCGNS es menos radiosensible que el seminoma y requiere dosis de radiación considerablemente más altas (45–55 Gy), la radioterapia puede ser ocasionalmente requerida bajo circunstancias inusuales.³

Las estrategias de investigación clínica han evaluado reducir campos de radiación para minimizar los efectos tóxicos manteniendo la eficacia del tratamiento adyuvante. Se realizó un estudio por Fossa y sus colegas que compararon las tasas de recaída y efectos tóxicos asociados con el campo tradicional que incluía paraaórtico e iliaco ipsilateral comparado con un área más pequeña que involucra solo el área paraaórtica. La supervivencia sin recaídas a los 3 años fue del 96% (IC 95%, 94-99%) después de radioterapia paraaórtica y 96,6% (IC 95%, 94-99%) después de la radioterapia en área convencional. Los efectos tóxicos agudos como náuseas, vómitos y leucopenia fueron menos frecuentes y menos pronunciado en pacientes en el grupo paraaórtico y en los primeros 18 meses de seguimiento, los conteos de esperma fueron significativamente mayor después de la irradiación paraaórtica que después de Irradiación clásica. Después de este estudio ha

habido acuerdo general de que el campo paraaórtico debería ser ahora el estándar de atención. Datos recientes del estudio Indican que reducciones adicionales en la intensidad del tratamiento también pueden ser posible. Fossa et al., realizaron una comparación de 20 Gy en 10 fracciones vs 30 Gy en 15 fracciones en 625 pacientes con una mediana de seguimiento de 4 años. Mostraron una tasa libre de recaída del 97% en ambos grupos a los 3 años (90% IC, 2.2–2.8%) con datos de calidad de vida que indican una mejor tolerancia para el protocolo de 20 Gy.²⁰

La principal preocupación con la radioterapia adyuvante es el riesgo a largo plazo de neoplasias secundarias. Se ha demostrado que aproximadamente existe un riesgo dos veces a seis veces de neoplasias secundarias en el seguimiento a 10-15 años. Otro de los riesgos bien conocidos de la radioterapia. es el deterioro dela espermatogénesis, que eventualmente puede recuperarse en la mayoría de los pacientes posterior a los 3 años, sin embargo algunos presentarán infertilidad.¹⁸

♦ Cirugía

Antes del advenimiento de la quimioterapia basada en cisplatino, se reconoció que la Linfadenectomía Retroperitoneal (LN) radical ofrecía el potencial de curación, incluso a pacientes con TCGNS con metástasis ganglionares. Esta disección es un procedimiento unilateral o bilateral completo en el que todo el tejido linfático, neural y conectivo se extrae de un campo delimitado superiormente por el diafragma, en la parte inferior hasta la bifurcación de los ilíacos comunes y lateralmente por los ureteres. Posterior a la realización de LR, los pacientes se vuelven a clasificar como EC I o EC IIA (compromiso ganglionar microscópico) patológico.²¹

Éste procedimiento se describió desde hace más de 50 años. Dos pequeñas series de las primeras décadas del siglo 20, uno de Europa y la otra del hospital Johns Hopkins, demostró una tasa de supervivencia a largo plazo del 15% al 17% en un subconjunto de pacientes con TCGNS en estadio II después LR. El papel terapéutico para la cirugía fue eventualmente establecido por una gran serie de 167 militares tratados por TCGNS en el Centro Médico Walter Reed posterior a la segunda guerra mundial. En su experiencia, el 48% de los pacientes en estadio clínico II eran curados después de orquiectomía radical y LR, mientras que todos pacientes tratados con orquiectomía y radiación eventualmente murieron de su enfermedad.²² En un estudio de 1956 que incluía 127 pacientes con TCGNS que se sometieron a orquiectomía y radioterapia abdominopélvica, ninguno demostró supervivencia a largo plazo si había metástasis retroperitoneales. En contraste favorable, casi el 50% de supervivencia fue observada a largo plazo para los 40 hombres con metástasis retroperitoneal de bajo volumen sometidos a cirugía.²³ Inicialmente se hacía un abordaje extendido bilateral, realizada a través de una línea por medio de abordaje transabdominal. Se describió en 1977. Esta amplia disección abarca todo el tejido linfático entre los uréteres, desde la bifurcación de las arterias ilíacas comunes hasta la región suprarrenal y crura diafragmática.²⁴

En manos experimentadas, una linfadenectomía retroperitoneal completa convencional se asocia con baja morbilidad y mortalidad, pero la pérdida de la función eyaculatoria se puede presentar en un 65% al 100% de los pacientes, asociándose a infertilidad secundaria.²⁵ La interrupción de las fibras produce eyaculación retrógrada, pero no pérdida de potencia,

libido o la capacidad de tener un orgasmo. La alta incidencia de disfunción eyaculatoria después de la cirugía clásica completa, ha llevado a los investigadores a modificar la técnica quirúrgica por un abordaje menos extendido y en recientes años neuropreservador. En general los pacientes con enfermedad retroperitoneal de bajo volumen casi siempre tienen enfermedad retroperitoneal unilateral y la metástasis por arriba de del hilio renal es extremadamente rara, de ahí que se haya optado por un procedimiento menos extendido. Los pacientes con primarios izquierdos característicamente tienen metástasis ganglionares a la zona periaórtica superior izquierda, mientras que los pacientes con primarios derechos tienen afectación de las regiones intercavaoáticas y precavales. Estas observaciones condujeron a modificaciones de la cirugía completa tradicional en pacientes con enfermedad retroperitoneal de bajo volumen, por lo que se eliminó una disección suprahiliar y se cambió por una disección limitada, dependiendo del lado del sitio de tumor primario. Para las lesiones del lado derecho, la disección está limitada a la izquierda por el margen lateral de la aorta a la bifurcación, y para los tumores del lado izquierdo, el margen derecho es el hilio renal derecho y la vena cava a la bifurcación.

Los beneficios de una Linfadenectomía Retroperitoneal Neuropreservadora (LNR) modificada incluyen un tiempo quirúrgico más corto, menor presentación de íleo postoperatorio, y una reducción significativa en la disfunción eyaculatoria (disfunción de 30% al 40% después de una cirugía del lado derecho y disfunción del 60% al 70% después de cirugía del lado izquierdo con cirugía convencional). Además, la modificación de la técnica pacientes con enfermedad retroperitoneal mínima no tiene un efecto adverso en el resultado, produciendo tasas de curación quirúrgica de aproximadamente el 90% en pacientes en estadio patológico I y hasta 70% en pacientes en estadio patológico IIA y en general a largo plazo tasa de supervivencia acercándose al 100%.²

En una cohorte de pacientes sometidos LRN se encontró que el tiempo operatorio promedio fue de 132 minutos, la pérdida de sangre promedio fue de 207 ml, se requirió descompresión nasogástrica en el 2,7% de los casos, el tiempo medio de ingesta oral fue de 1 días y la duración media de la estancia hospitalaria fue de 2,8 días.²⁴

En el único ensayo prospectivo de pacientes que comparaba cirugía modificada (n=168) versus cirugía bilateral (n = 67), con una mediana de seguimiento de 30 meses, no hubo diferencias en tasas de recaída retroperitoneal (2.4 vs. 1.5%), tasas de recaída general (17 vs.15%), o complicaciones (12 vs. 10%) entre las dos técnicas quirúrgicas.²⁶

♦ Linfadenectomía Retroperitoneal Neuropreservadora (LRN)

Una modificación importante en la técnica para técnica quirúrgica es la disección conservadora de nervios o neuropreservadora. En este procedimiento, las fibras simpáticas postganglionares de los ganglios lumbares se identifican y preservan prospectivamente antes de la linfadenectomía, con la intención de reseca y tratar de manera adecuada mientras se preserva la función eyaculatoria normal. En su artículo Donohue et al describieron un subgrupo de 73 pacientes con estadio clínico I que se sometieron a una linfadenectomía con preservación de nervios, el 100% tuvo eyaculación postoperatoria normal. La distribución de las etapas patológicas y el patrón de recaída no fue diferente de lo que se ha descrito en la cirugía completa o modificada. De 73 pacientes con enfermedad

en estadio clínico I, 14 (19%) tenían metástasis ganglionares ocultas.²⁷ Con el uso de estas técnicas, se puede preservar la eyaculación anterógrada en cerca del 90% de los hombres que se someten a cirugía.² Incluso existen informes con tasas que superan el 95% de preservación, lo cual es importante a tomar en cuenta en pacientes jóvenes. En la serie reportada por Donohue et al de 483 pacientes, todos los pacientes presentaron eyaculación normal posterior a la cirugía. 84% lograron tener un embarazo exitoso con su pareja. De los pacientes anteriores 359 (74%) fueron EC patológicos I y 124 (26%) fueron EC patológicos II.²⁵ El cirujano debe ser experimentado y contar con un amplio criterio para decidir si es factible este tipo de intervención, ya que en caso de tratarse de enfermedad voluminosa donde tratar de preservar los nervios lleve a un compromiso oncológico, se debe realizar una cirugía completa.²⁸

En un estudio retrospectivo por Heidenreich et al, se evaluaron 239 pacientes en un periodo de 5 años con TCGNS en EC I que fueron sometidos a LRN como tratamiento primario. La disección se realizó unilateralmente en 209 pacientes (88,2%) y bilateralmente en 30 (11,8%). La mediana del tiempo operatorio fue de 214 minutos, la estadía promedio en el hospital fue de 8 días (rango de 4 a 39) y la pérdida de sangre promedio fue menor de 150 ml. Se diseccionó una media de 18,5 ganglios linfáticos (rango 9 a 57) con metástasis detectadas en 67 pacientes (28%). Posterior al análisis patológico la enfermedad fue patológica en estadio I en 172 pacientes (71.7%), 52 (17.6%) tenían 3 o menos ganglios linfáticos metastásicos, y 15 (6.3%) tenían de 4 a 5 y 10 (4.2%) tuvo más de 5 ganglios linfáticos positivos. Se produjeron complicaciones menores en el 14,2% de los casos y se observaron complicaciones mayores en el 5,4%. La eyaculación anterógrada se conservó en el 93.3% de las pacientes, la recurrencia se desarrolló en 14 (5,8%) y la recurrencia retroperitoneal se observó en 3 (1.2%), incluyendo 1 en campo y 2 fuera de campo.²⁹

Por otra parte, se podría realizar una LRN posquimioterapia en el contexto de pacientes con componente de teratoma residual ya que este tipo de tumor no es quimiosensible.²⁸

-Técnica quirúrgica

Dentro del protocolo preoperatorio se deben realizar estudios de imagen de 2-4 semanas previas al procedimiento donde se identifique adecuadamente la anatomía, tomando en cuenta posibles variaciones anatómicas, y verificar que efectivamente hay ausencia de enfermedad clínica; lo anterior se debe corroborar por medio de marcadores tumorales, los cuales deben ser solicitado al menos 2 semanas previas al evento. El paciente se coloca en posición supina, se realiza una incisión sobre línea media, al entrar a cavidad se debe realizar una inspección minuciosa del abdomen y las vísceras para evaluar la enfermedad metastásica e incidental. Posteriormente se coloca un retractor de automático. Se debe ingresar al retroperitoneo de acuerdo al sitio elegido donde se realiza el abordaje. Una vez que se accede a los grandes vasos, se inicia la disección cuidadosa. La anatomía de las fibras nerviosas simpáticas posganglionares es variables. De L1 a L4 las raíces salen del tronco simpático ipsilateral y tienen un curso oblicuo hacia la superficie anterior de la aorta distal y se entrecruzan con las fibras contralaterales a nivel del plexo hipogástrico superior. Las fibras postganglionares del lado derecho se identifican ya que discurren a través del paquete interaortocaval. La preservación nerviosa del lado izquierdo es más difícil porque las fibras corren hacia el centro del paquete paraaórtico izquierdo y son más difíciles de

identificar. Una vez identificado adecuadamente las estructuras se procede a disección del tejido linfático, todos los vasos lumbares ubicados entre el hilio renal y comunes a los vasos iliacos se pueden ligar para facilitar extracción de todo el tejido linfático en bloque. La vena gonadal ipsilateral debe resecarse desde terminación en la vena renal izquierda o la vena cava hasta la parte interna del anillo inguinal donde idealmente se debe recuperar junto con la sutura de la orquiectomía si es posible.²⁸

Se debe tener cuidado al identificar y ligar linfáticos grandes para prevenir la fuga linfática en el postquirúrgico o la ascitis quilosa. A menudo se encuentran cursando sobre y debajo de los vasos renales y a través del pilar del diafragma. La cisterna del quilo se localiza posteromedial a la aorta y generalmente se encuentra cefálica a la arteria renal derecha. Además, se debe tener cuidado para preservar el nervio genitofemoral y el tronco simpático siempre que sea posible. La necesidad de colocar drenaje depende del tamaño del disección y preferencia del cirujano.²⁸

- Complicaciones

- Alteraciones en la eyaculación. - En centros que realizan disecciones bilaterales de forma rutinaria disecciones neuropreservadoras ipsilaterales o bilaterales en el contexto primario la preservación del nervio produce eyaculación anterógrada con tasas del 90% al 100%. Sin embargo, se ha descrito efectos de la neuropraxia y el trauma de los nervios en el momento de la disección, que algunas veces ocasiona aneyaculación temporal que se recupera posteriormente.
- Fertilidad. -Aun cuando se preserve la eyaculación, esto no garantiza la fertilidad. En todas las etapas del cáncer testicular se presenta infertilidad en 30% a 60% de los pacientes. Por lo tanto, se recomienda realizar análisis de semen antes de cualquier intervención. En consecuencia, existen datos limitados con respecto a las tasas de paternidad después de la intervención. Se han reportado tasas de paternidad exitosas que van desde 73% a 84%, sin embargo, en el contexto postquimioterapia, los resultados son más sombríos.²⁸

- Resultados oncológicos de la linfadenectomía retroperitoneal

Se estima que la cosecha ganglionar media posterior a la cirugía es de 48 ganglios. Mayor número de ganglios linfáticos puede aumentar las posibilidades de encontrar ganglios linfáticos positivos y en un análisis multivariado, recuentos >40 tuvieron significativa asociación con la identificación de ganglios linfáticos positivos. Se ha informado que en período de 2 años la supervivencia libre de recaída es del 97% cuando hubo >50 ganglios linfáticos en el reporte de patología. Por lo tanto, se ha propuesto el número ideal es de 48 a 50 ganglios.³⁰

En ocasiones la LRN, no se realiza como tratamiento primario, en una cohorte del Reino Unido con seguimiento de 1 año, en total, 162 hombres se sometieron a cirugía por 20 cirujanos en 17 centros. La media de casos por centro fue de 9. Dentro de las indicaciones para el procedimiento fueron: masa residual después quimioterapia (73%), sólo tratamiento primario (6%), recaída (14%), y salvamento (7%). La mediana del tiempo hasta la cirugía después de la quimioterapia fue de 8 a 12 semanas (<4 -> 12 semanas) y el 91% de procedimientos utilizaron cirugía abierta. La mediana de tiempo del procedimiento fue de 3-4 h (<1.5 -> 6 h). Se consiguió preservación nerviosa en 67% de los pacientes (19%

bilateral, 48% unilateral).³¹ Lo anterior denota que aún en nuestro tiempo existe controversia y resistencia para llevar a cirugía al paciente como tratamiento primario posterior a la orquiectomía. Lo anterior tiene resultados similares al estudio retrospectivo de Dieckmann et al, en donde se analizó el tratamiento de 75 pacientes en un periodo de 10 años. Sólo a doce pacientes (16%) se sometieron a LRN, las razones particulares para la cirugía involucraban enfermedades que excluían la quimioterapia (2), elección del paciente (4), e histología teratomatosa (6). 9 pacientes se sometieron a vigilancia y 54 tuvieron varios regímenes de quimioterapia adyuvante. La eyaculación anterógrada fue preservada en todos los casos. Todos los pacientes a los que se les realizó cirugía permanecieron libre de enfermedad al finalizar el estudio.³²

En un estudio Stephenson et al., analizaron una cohorte de 453 pacientes con tumores testiculares germinales no seminomatosos estadio clínico I a IIB sometidos a LRP entre 1989 y 2002. De ellos, 308 (68%) y 122 (27%) se presentaron con enfermedad en estadios clínicos I y IIA respectivamente. Mientras que la frecuencia de teratoma maduro permaneció bastante constante en los dos periodos de tiempo (22% frente a 21%) el número de pacientes con enfermedad de bajo volumen (pN 1) aumentó significativamente desde 40% a 64% ($p=0,01$) por lo que se podría evitar la quimioterapia adyuvante en más pacientes. En 217 (70%) pacientes de los 308 TCGNS estadio clínico I se demostró estadio patológico I verdadero después de la LRP. En esta cohorte la probabilidad de estar libre de progresión a 4 años era del 97%; el riesgo de progresión sistémica disminuyó de 14% antes de 1999 hasta 1,3% después de 1999, lo que sugiere una mejora de la estratificación del riesgo para la enfermedad sistémica en base a los criterios de selección desarrollados después de un análisis crítico de la primera cohorte de pacientes tratada entre 1989 y 1999. Para los TCGNS estadio clínico I los marcadores tumorales elevados después de la orquiectomía parecen estar asociados con un riesgo de progresión significativamente aumentado que era tan alto como 72%.³³

En el 2010 Nicolai et al publicaron su experiencia de LR primaria sin quimioterapia adyuvante en una cohorte de 322 TCGNS en EC I consecutivos que fueron seguidos por una mediana de 17 años entre 1985 y 1995, adoptando LRN en 1988. Un total de 262 (81.4%) los pacientes se clasificaron como EC I, mientras que 41 (12,7%) y 19 (5,9%) pacientes demostraron EC IIA y IIB, respectivamente; de lo anterior 50 pacientes (15.5%) desarrollaron una recurrencia con 96% en los primeros 2 años de seguimiento. La mayoría de las recaídas ($n=44$) se ubicaron fuera del retroperitoneo, mientras que seis y cuatro recaídas se desarrollaron en el retroperitoneo y en el testículo contralateral. Las cuatro recaídas testiculares deben considerarse como tumores de novo resultantes de preexistente neoplasia testicular intraepitelial y debe ser contados como verdaderas recurrencias. Un total de 271 (84,1%) pacientes de la cohorte total no experimentaron enfermedad recurrente que incluye el 68,3% de los pacientes con EC IIA / B. Basado en el análisis multivariado, la presencia de invasión linfovascular, porcentaje $>50\%$ de componente coriocarcinoma y presencia de metástasis en los ganglios linfáticos aumentó la probabilidad de recaídas por un factor de 2.7, 3.5 y 2.9, respectivamente.³⁴

La LR puede curar de 85-90% de los pacientes con TCGNS en EC I de alto riesgo. Podría parecer que el 67-70% de bajo riesgo se sobretratan debido a EC I verdadero de modo que los pacientes de alto riesgo se podrían beneficiar más de la cirugía.³⁵

Para reducir la morbilidad de cirugía abierta se ha evaluado el papel de técnicas mínimamente invasivas. Rassweiler y cols. evaluaron el papel de la LRP laparoscópica en el manejo de los TCGNS estadio clínico I revisando la literatura en un metaanálisis que comprende un total de más de 800 pacientes. Se mostró una tasa de complicación del 15,6% en pacientes después de la cirugía laparoscópica incluyendo 2% de eyaculación retrógrada y 1,7% de re intervención. Los tiempos de operación fueron más largos en el abordaje laparoscópico (204 min frente a 185 min) y la necesidad de quimioterapia posterior fue similar para ambos abordajes (29% para cirugía laparoscópica versus 31% para cirugía abierta). La cirugía laparoscópica requiere tiempo más corto de hospitalización (de 4 a 7 días) y menos tratamiento analgésico. No se observaron diferencias en las tasas de recaída (1.3% versus 1.4% para recaída retroperitoneal y 3.3% versus 6.1% para progresión distante para cirugía laparoscópica y cirugía abierta, respectivamente. Mientras que no se podían observar diferencias significativas con respecto a complicaciones cuando se comparaba con LRP abierta, se hizo evidente que más del 90% de los pacientes con ganglios linfáticos positivos se sometieron a quimioterapia adyuvante convirtiendo la LRP laparoscópica como una mera cirugía de estadiaje. Sin embargo, aunque el abordaje laparoscópico sea viable en centros altamente especializados, el potencial curativo de este abordaje todavía tiene que ser evaluado.³⁶

En un reporte del grupo de estudio del cáncer testicular alemán evaluó los resultados de 239 tumores testiculares germinales no seminomatosos estadio clínico I sometidos a LRP con preservación nerviosa. Se observaron complicaciones menores y mayores en el 14,2% y el 5,4% respectivamente. La eyaculación anterógrada pudo preservarse en el 93,3% de los pacientes y la frecuencia de eyaculación se correlacionaba significativamente con la experiencia individual del cirujano. 14 pacientes (5,8%) desarrollaron recaídas estando la mayoría (n=11) localizadas en las áreas extraperitoneales.¹⁴

- Manejo posterior a la realización de LRN

Una vez documentando que el paciente no tiene enfermedad ganglionar posterior a la cirugía, se debe continuar con vigilancia. Más aún si se detecta p N1 podría ser factible continuar con vigilancia activa, sin embargo, se recomienda el tratamiento sistémico para pN2 con 2 ciclos de BEP o en caso de ser pN3, 3 a 4 ciclos de BEP.⁹

- Comparativa entre las diversas estrategias de tratamiento

En un estudio chino del 2003, se evaluaron retrospectivamente 89 pacientes con una edad media de 26.5 años. Después de la orquiectomía, 37 pacientes fueron tratados con vigilancia, 34 se sometieron a LR y 18 fueron manejados con quimioterapia. Se evaluaron la tasa de supervivencia global, la tasa de supervivencia libre de recurrencia y los factores riesgo. La mediana de la duración del seguimiento fue de 92 meses. 13 de los 89 pacientes (14,6%) tuvieron recaídas, y uno murió en la fecha de evaluación. La tasa de supervivencia global fue del 98,9%. Las tasas acumuladas de 4 años sin recurrencia fueron 80.2%, 92.0% y 100% para los grupos de vigilancia, cirugía y quimioterapia, respectivamente. El período libre de enfermedad tendió a ser más breve en pacientes con antecedentes de criptorquidia y aquellos con estadio I. Se debe recomendar la vigilancia a los pacientes con la baja tasa de recurrencia, especialmente aquellos sin invasión linfovascular. En general se observó

mejor pronóstico en el grupo de quimioterapia, sin embargo, lo criticable de este estudio es que a los pacientes que se les ofreció cirugía fue porque presentaban componente teratomatoso o rechazaban QT, de modo que no se ofreció como tratamiento adyuvante primario.³⁷

Un estudio de fase III exploró si la quimioterapia adyuvante era superior a la LR en hombres con TGCNS en estadio I. En este estudio, 382 hombres fueron asignados aleatoriamente para recibir LRN o un ciclo de quimioterapia con BEP, quedando 191 pacientes en cada grupo. En particular, no hubo un brazo de vigilancia en este estudio. Al seguimiento medio de 4,7 años, se habían producido menos recurrencias en el brazo de quimioterapia, con tasas de supervivencia sin recaídas a 2 años del 99,5% para los pacientes tratados con quimioterapia adyuvante, en comparación con el 91,9% para los pacientes tratados con LRN. La mayoría de las recaídas en hombres que se sometieron a cirugía ocurrieron fuera del campo que cubrió la disección.¹⁹ Sin embargo este estudio es criticable ya que el mayor porcentaje de recurrencia podría explicarse por el bajo volumen de cirugías que cada centro realizó.³⁸

En este mismo estudio, se evaluó la calidad de vida de estos pacientes. La medición se realizó por medio de cuestionarios. No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para la calidad de vida.³⁹

- Recurrencia en pacientes postoperados de linfadenectomía retroperitoneal.

Característicamente, las recaídas después de LRN son serológicas u ocurren en el tórax, aunque algunas series han informado que del 4% al 6% de las recaídas ocurrieron en el retroperitoneo.²³ Sin embargo la recurrencia sumando la enfermedad a distancia, ronda el 7 al 15% dependiendo de la serie. La mayoría de las series de linfadenectomía retroperitoneal de centros experimentado en este procedimiento han informado recurrencias retroperitoneales en < 2% de pacientes, mostrando su eficacia para el control de metástasis regionales, siendo menor la recurrencia para el abordaje bilateral, la mayoría se presentan a distancia.⁴⁰ Albers et en un ensayo aleatorizado comparando LR vs quimioterapia BEP 1 ciclo para TCGNS ECI informó una tasa de recurrencia del 7.8% siendo la mayoría a los 17 meses.¹⁹ En el estudio de Nicoali et al. se incluyeron 322 pacientes con TCGNS en EC I tratados con linfadenectomía retroperitoneal en un periodo de seguimiento de 10 años. Se encontraron metástasis nodales ocultas posteriores al evento quirúrgico en 18.6% de los pacientes. La recurrencia total se dio en 49 pacientes (15.2%).⁴¹ Los resultados anteriores son similares al estudio de Heidenreich et al, donde a un seguimiento medio de 44 meses (rango 6 a 72) en TCGNS en EC tratados con LRN se detectaron 14 recurrencias (7%). La recaída ocurrió fuera del retroperitoneo en 11 casos (5.8%), mientras que en 3 casos (1.2%) se diagnosticó recurrencia retroperitoneal.²⁹

En el 2010 Nicolai et al publicaron su experiencia de LR primaria sin quimioterapia adyuvante en una cohorte de 322 TCGNS en EC I consecutivos que fueron seguidos por una mediana de 17 años entre 1985 y 1995, adoptando LRN en 1988. Un total de 262 (81.4%) los pacientes se clasificaron como EC I, mientras que 41 (12,7%) y 19 (5,9%) pacientes demostraron EC IIA y IIB, respectivamente; de lo anterior 50 pacientes (15.5%) desarrollaron una recurrencia con 96% en los primeros 2 años de seguimiento. La mayoría de las recaídas (n =44) se ubicaron fuera del retroperitoneo, mientras que seis y cuatro recaídas se desarrollaron en el retroperitoneo y en el testículo contralateral.³⁴

Puede haber recurrencias tardías más frecuentes décadas después del tratamiento inicial, responden mal a la quimioterapia y están asociados con tasas de supervivencia del 40 al 60%.²³

Una consideración importante para pacientes postoperados que tienen una recaída, es que son sensibles a quimioterapia y se podrían curar con 3 o 4 ciclos de BEP y resección posterior de masas residuales en prácticamente todos los casos.⁴⁰

En el estudio de Donohue et al. las tasas de recaída fueron del 7% en 61 pacientes con enfermedad patológica en estadio I y del 28% en 14 con enfermedad patológica en estadio IIA. Todos los pacientes en los que se produjo una recaída fueron rescatados con quimioterapia basada en platino.²⁷

- **Tratamiento de pacientes con EC IS.**

En pacientes con este estadio es necesario primero descartar otra causa de elevación de marcadores tumorales. Incluido el repetir los estudios de extensión para confirmar o descartar actividad tumoral. En el caso de que presente elevación de AFP o B HGC y se corrobore que no hay causa externa, se podría optar por tratamiento primario con QT, aunque se haya descartado patología a distancia.⁹

Justificación

Para 2012, en América Latina, la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud estimó una incidencia de CT de 2.6 por cada 100,000 habitantes. En un estudio en nuestro país, se analizaron 142 pacientes con tumores testiculares. Los tumores de células germinales mixtas fueron la estirpe histológica más frecuente con 44.4% contrario a lo reportado en la literatura mundial donde se refiere que el más frecuente es el seminoma. El 50% de los casos se registró en varones de 20 a 30 años con una media de 35.5 años. Dado que este padecimiento es más frecuente en personas jóvenes se espera que en estadios iniciales tengan una adecuada calidad de vida y supervivencia global prolongada, de modo que se vuelve necesario encontrar una opción de tratamiento que permita pocos riesgos a largo plazo con buenos resultados. El estadio histopatológico más frecuente fue el T1 con 63.4% (n =. 90).⁴² Dada la prevalencia de los TCGNS en nuestro medio, se vuelve necesario analizar la mejor estrategia posible de tratamiento para estos pacientes. Si se realiza el tratamiento correctamente, la tasa de curación de los pacientes con TCGNS estadio I debería ser del 99% independientemente del manejo elegido. La evolución de la técnica quirúrgica mejorada, la mayor capacidad de vigilancia juiciosa y el advenimiento de la quimioterapia sistémica de gran éxito han servido para hacer que el manejo del NSGCT en estadio clínico I sea controvertido y tenga diversas opciones, siendo las diversas modalidades aceptables, sin embargo, existen ventajas y desventajas de cada opción de tratamiento.¹³ La controversia ha permanecido durante las 2 últimas décadas dado que alrededor del 30% de todos los pacientes albergan metástasis microscópicas ocultas en los ganglios linfáticos retroperitoneales las cuales no se pueden detectar de forma fiable por las técnicas de imagen modernas, los marcadores tumorales o los abordajes moleculares. Con la cirugía la fiabilidad del estadiaje es más precisa. Además, las modificaciones recientes a la técnica quirúrgica han permitido disminuir las tasas de complicaciones a corto y largo plazo de la cirugía. Aunque la tasa de curación de los tumores de células germinales testiculares es muy favorable, las secuelas a largo plazo posterior al tratamiento con quimioterapia son una preocupación. Después la fase de tratamiento agudo, los pacientes deben tener un plan de cuidado de supervivencia a largo plazo, que toma en cuenta el aumento de los riesgos de segundas neoplasias, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, síndrome de Raynaud, discapacidad auditiva, neuropatía periférica, hipogonadismo, y subfertilidad asociada a quimioterapia y radioterapia. De esta manera el optar por cirugía como tratamiento primario con LRN además de ser un procedimiento de estadificación, es un procedimiento curativo en 90 a 95% de los pacientes con enfermedad patológica en estadio N0 y hasta el 100% de pacientes con teratoma retroperitoneal independientemente de la etapa patológica. Con tasas de recurrencia posterior a cirugía del 7 a 15% con periodos libres de enfermedad elevados.⁴⁰

Planteamiento del problema

Característicamente, las recaídas después de LRN son serológicas u ocurren en el tórax, aunque algunas series han informado que del 4% al 6% de las recaídas ocurrieron en el retroperitoneo.²³ La mayoría de las series de linfadenectomía retroperitoneal de centros experimentado en este procedimiento han informado recurrencias retroperitoneales en < 2% de pacientes, mostrando su eficacia para el control de metástasis regionales, siendo menor la recurrencia para el abordaje bilateral, el porcentaje general de recurrencia incluyendo todas los sitios ronda del 7 al 15% .⁴⁰ Las recomendaciones de las guías occidentales favorecen la vigilancia como método de tratamiento adyuvante primario en pacientes con bajo riesgo, además el análisis de diversos estudios incluso antepone la quimioterapia antes de la cirugía. No obstante, la LRN se considera una opción válida de tratamiento y hasta el momento no existen estudios que permitan determinar cuál es la mejor opción comparado con quimioterapia o radioterapia. Una consideración importante para pacientes postoperados que tienen una recaída, es que son sensibles a quimioterapia y se podrían curar con 3 o 4 ciclos de BEP y resección posterior de masas residuales en prácticamente todos los casos.⁴⁰

Por lo anterior se vuelve necesario conocer los resultados reales de la LRN en nuestro centro con el objetivo de analizar y valorar los resultados oncológicos, siendo el principal objetivo determinar recurrencia local o progresión distancia posterior al procedimiento.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el porcentaje de recurrencia de los pacientes con Tumor de Células Germinales No Seminomatoso en Estadio Clínico I tratados con Linfadenectomía Retroperitoneal Neuropreservadora como opción de tratamiento posterior a la orquiectomía, en el Centro Médico Nacional Siglo XXI?

Hipótesis de trabajo

Existen factores clínico-patológicos que tienen influencia directa en la recurrencia de los pacientes con TCGNS EC I tratados con LRN como tratamiento posterior a la orquiectomía oncológica.

Objetivos

Objetivo general.

Determinar la recurrencia de los pacientes con TCGNS en EC I (IA, IB) tratados con LRN, como tratamiento posterior a orquiectomía radical en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del 1 de enero de 2010 al 01 de enero de 2020 y la asociación a ésta, de los aspectos clínicos, demográficos, histopatológicos y bioquímicos de los pacientes. Además de documentar la morbilidad y mortalidad del procedimiento en nuestro centro.

Objetivos específicos.

1. Describir los aspectos clínicos, demográficos, histopatológicos y bioquímicos de los pacientes tratados con linfadenectomía retroperitoneal neuropreservadora en estadio clínico I de tumores germinales mixtos no seminomatosos.

- 2.- Determinar el periodo libre de enfermedad en meses posterior a la realización de LRN como tratamiento primario.
- 3.- Documentar la frecuencia y tipo de complicaciones de este tipo de técnica quirúrgica en nuestro centro.
- 4.- Determinar la mortalidad asociada a LRN en nuestro centro.
- 5.- Identificar los factores clínico-patológicos que se asociaron a recurrencia en nuestro grupo de pacientes.

Material y Métodos

Diseño del Estudio: Estudio de cohorte retrospectivo, longitudinal y analítico. Se revisarán los expedientes por medio del Archivo Clínico y Expediente Clínico Electrónico (ECE), además de las bases de datos del Servicio de Urología Oncológica y de la División de Cirugía de la UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI de pacientes con diagnóstico de Tumor de Células Germinales No Seminomatoso en Estadio Clínico I (IA, IB), que fueron sometidos a Linfadenectomía Retroperitoneal Neuropreservadora como tratamiento posterior a orquiectomía oncológica, en el periodo comprendido del 1° de Enero del 2010 al 01 de Enero de 2020.

Universo: Se considerará dentro del universo de estudio a todo aquél paciente con diagnóstico de TCGNS, que posterior a la orquiectomía oncológica, se realicen estudios de extensión y que se clasifique como EC I (IA, IB) de acuerdo al TNM de la AJCC⁹, que sean tratados con LRN, como opción de tratamiento, en el servicio de Urología Oncológica de la UMAE Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI del IMSS en el periodo comprendido del 01 de Enero del 2010 al 01 de Enero de 2020.

Límites de Espacio: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Calle Av. Cuauhtémoc 330, Col Doctores, Cuauhtémoc, 06720 Ciudad de México, CDMX.

Definición de la Muestra: Pacientes con diagnóstico de TCGNS, que posterior a la orquiectomía se realicen estudios de extensión y que se clasifique como EC I (IA, IB o IS) de acuerdo al TNM de la AJCC, que sean tratados con LRN, como opción de tratamiento primario, tomando los casos consecutivos para el periodo de tiempo y que cumplan con los criterios de inclusión.

Tamaño de la muestra: La muestra se calculó con el programa epi info de la Center for Disease Control and Prevención (CDC) en base la literatura, de acuerdo al estudio de Heidenreich et al se reporta que la recurrencia posterior a LRN fue del 7%.²⁵ Por lo que se consideró un tamaño infinito de la población y con una frecuencia esperada de 7% y un nivel de confianza de 95% nos da un tamaño muestral de 94 pacientes.

Tipo de muestreo: No probabilístico, muestreo de casos consecutivos.

Unidad observacional y análisis:

Unidad de Observación: Pacientes con diagnóstico de TCGNS, clasificados como EC I (IA, IB) de acuerdo al TNM de la AJCC, que sean tratados con LRN, como única opción de tratamiento posterior a la orquiectomía oncológica.

Unidad de Análisis: Pacientes con diagnóstico de TCGNS, clasificados como EC I (IA, IB) de acuerdo al TNM de la AJCC, que sean tratados con LRN, como única opción de tratamiento primario adyuvante y que presentaron recurrencia local o a distancia.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con TCGNS testicular, clasificados como EC I (IA, IB) de acuerdo al TNM de la AJCC para cáncer de testículo, que sean tratados con LRN, como opción de tratamiento primario posterior a orquiectomía radical, en el servicio de Urología Oncológica de la UMAE Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI del IMSS en el periodo comprendido del 01 de Enero del 2010 al 01 de Enero de 2020.
- Pacientes con LRN unilateral derecha, izquierda o bilateral.

Criterios de no inclusión:

- Paciente con TCGNS extragonadal.
- Pacientes que no se les haya realizado orquiectomía radical previa para estadificación patológica completa.
- Pacientes sin estudios de extensión, como mínimo: marcadores tumorales, radiografía de tórax y TAC toracoabdominal, para estadificación completa.
- Pacientes con etapa clínica prequirúrgica II o posterior de acuerdo a los estadios por TNM de la AJCC.
- Pacientes que hayan permanecido inicialmente en periodo de vigilancia posterior a la orquiectomía radical y posteriormente se haya optado por LRN por hallazgos anormales en estudios de laboratorio o de gabinete.
- Pacientes que hayan recibido antes de la cirugía tratamiento adyuvante como quimioterapia o radioterapia.
- Pacientes a los cuales se les realizó LRN fuera de la unidad.

Criterios de exclusión

- No contamos con criterios de exclusión.

Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Unidad de medición
Tiempo desde la orquiectomía	Periodo de tiempo en que se realiza la orquiectomía y la LRN	Semanas a las que se decidió el procedimiento	Independiente	Cuantitativa	Semanas
Tipo histológico TCGNS	Subtipo histológico específico del tumor primario	Tipos de componentes del tumor germinal mixto	Independiente	Cualitativa, nominal	Tipo histológico y porcentaje del mismo
Invasión Vascular	Invasión microscópica a estructuras vasculares por el tumor	Presencia de ILV en reporte de patología	Independiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Presente 2) Ausente
Invasión linfática	Invasión a estructuras microscópica linfáticas por el tumor	Presencia de IL en reporte de patología	Independiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Presente 2) Ausente
Tipo de linfadenectomía retroperitoneal neuropreservadora	Procedimiento quirúrgico realizado	Lateralidad de la cirugía	Independiente	Cualitativa, nominal	1) Unilateral derecho 2) Unilateral izquierdo 3) Bilateral
Tipo de abordaje	Abordaje quirúrgico elegido	Tipo de abordaje para linfadenectomía	Independiente	Cualitativa, nominal	1) Abierto 2) Laparoscópico 3) Laparoscópico convertido
Tiempo de la cirugía	Tiempo total de la intervención por el cirujano	Minutos desde que inicia incisión hasta cierre de piel	Independiente	Cuantitativa	Minutos
Sangrado en evento quirúrgico	Pérdida hemática de volumen circulante derivada del procedimiento	Pérdida hemática en mililitros durante el evento quirúrgico	Independiente	Cuantitativa	Mililitros
No. De ganglios en RHP	Cosecha ganglionar obtenida posterior al procedimiento	No. De ganglios en el reporte de patología	Independiente	Cuantitativa	No. De ganglios
Malignidad en ganglios resecados	Presencia de ganglios positivos a actividad tumoral en la cosecha ganglionar	No. De ganglios positivos	Independiente	Cuantitativa	No. De ganglios positivos
Reestadificación con RHP definitivo	Nuevo estadio clínico secundario a ganglios positivos	Positividad a ganglios que modifique la etapa de la enfermedad	Independiente	Cualitativa, nominal	Tipo de EC reestadificado
Clasificación de riesgo IGCCCG	Clasificación por medio de medición de marcadores tumorales.	Clasificación de riesgo de acuerdo a la IGCCCG	Independiente	Cualitativa, nominal	1) Bajo 2) Medio 3) Alto
Complicación postquirúrgica	Morbilidad derivada directamente del procedimiento quirúrgico	Complicación ocasionada por la cirugía	Independiente	Cualitativa, nominal	Tipo de complicación

Mortalidad postquirúrgica	Muerte ocasionada por la cirugía	Muerte relacionada directamente al procedimiento quirúrgico o complicación	Independiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Sí 2) No
Eyaculación anterógrada	Capacidad del paciente para eyaculación normal	Presencia o no de la complicación más frecuente posterior a LRN	Independiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Presente 2) Ausente
Recurrencia bioquímica	Presencia de marcadores tumorales alterados	Niveles anormales de marcadores tumorales.	Dependiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Sí 2) No
Fecha de recurrencia bioquímica	Día en el que se establece recurrencia	Fecha en el expediente donde se documenta recurrencia	Dependiente	Cuantitativa	Fecha:
Recurrencia local	Presencia de actividad tumoral retroperitoneal	Diagnóstico por medio de estudios de imagen de actividad tumoral local	Dependiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Sí 2) No
Fecha de recurrencia local	Día en el que se establece recurrencia	Fecha en el expediente donde se documenta recurrencia	Dependiente	Cuantitativa	Fecha:
Recurrencia a distancia	Presencia de actividad tumoral en otro sitio	Diagnóstico por medio de estudios de imagen de actividad tumoral distante	Dependiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Sí 2) No
Sitio de recurrencia a distancia	Órgano con recurrencia	Sitio anatómico con recurrencia	Dependiente	Cualitativa	Sitio anatómico
Fecha de recurrencia a distancia	Día en el que se establece recurrencia	Fecha en el expediente donde se documenta recurrencia	Dependiente	Cuantitativa	Fecha:
Tratamiento en recurrencia	Tipo de terapéutica empleada posterior a detección de recurrencia	Estrategia empleada para el control de la enfermedad	Independiente	Cualitativa, nominal	1.- QT 2.- RT 3.- Cirugía de rescate 4.- Cuidados Paliativos 5.- Otro
Periodo libre de enfermedad	Tiempo que un paciente se mantiene sin datos de actividad tumoral, a partir del momento en el que finaliza el tratamiento oncológico.	Tiempo que un paciente permanece sin datos clínicos ni radiológicos de tumor posterior a la LRN	Dependiente	Cuantitativa continua	Meses

Recolección de datos:

Se empleará la base de datos física y electrónica del Servicio de Urología Oncológica y de la División de Cirugía de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social y el Archivo Clínico del hospital, así como el archivo electrónico en el Expediente Clínico Electrónico (ECE). Se realizará una base de datos propia para el estudio con lo recolectado.

Análisis estadístico

Previa realización de métodos mentales para determinar el comportamiento de las variables. Se realizará estadística descriptiva, en caso de tener distribución normal, se analizarán mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y si se confirma dicha distribución, los datos se reportarán con media como medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión. En el caso de tratarse de variables de libre distribución se utilizará mediana y rango intercuartilar. Para las variables cualitativas se reportarán mediante frecuencias relativas y absolutas.

Las diferencias en los diversos factores clínico-patológicos analizados serán evaluadas con el test de Chi cuadrada de Pearson o el test exacto de Fisher para variables discretas y el test de U Mann-Whitney para variables continuas. Se realizará un análisis univariado y multivariado para identificar los factores asociados a recurrencia. Se utilizará el modelo de regresión de Cox para estimar el Hazard ratio (HR) de los factores estadísticamente significativos y su asociación a recurrencia. Los resultados serán considerados estadísticamente significativos siendo $p < 0.05$.

La base de datos se realizará en el programa de cómputo Microsoft Office Excel versión 2016. El análisis de los datos se realizará en Epi-Info versión 3.5.1 y SPSS versión 25.

Consideraciones éticas

El presente estudio está apegado a los principios emanados de la 18ª Asamblea Médica de Helsinki, Finlandia en 1964 y de las modificaciones hechas por la propia Asamblea en Tokio Japón en 1975 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975. 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983. 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989. 48ª Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996. 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002. Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004. 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008 en donde se contempla la Investigación Médica (Investigación Clínica), y a la última revisión la 64ª Asamblea General, Fortaleza Brasil, octubre 2013. De acuerdo con los artículos 100, 101, 102 y 103 del Título Quinto, Capítulo Único de La Ley General de Salud. En el presente estudio no se realizará maniobra adicional a lo previsto.

De acuerdo a la Ley General de Salud en México y el Reglamento del Instituto Mexicano del Seguro Social se considera al presente estudio como de bajo riesgo toda vez que la información para este estudio se obtendrá del expediente clínico; por lo que este proyecto de investigación está clasificado en categoría I, por lo cual no es necesario la firma de consentimiento informado, se pide de manifiesto el respeto de la persona, la vida, la seguridad y todos los derechos de quienes integran la unidad de investigación. Los

resultados conservarán la confidencialidad y en ningún momento se revelarán en los mismos nombres u otras características que pudiesen permitir la identificación de un paciente en específico.

Basándonos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título Segundo Capítulo I, en el cual el Artículo 17, Inciso I, refiere investigación sin riesgo: son estudios que emplean métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros. En los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Artículo 13: En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 23: En caso de investigaciones con riesgo mínimo, la comisión de ética, por razones justificadas, podrá autorizar el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito y tratándose de investigaciones sin riesgo podrá dispensar el investigador la obtención del consentimiento informado.

Por lo anteriormente señalado, en esta investigación no se requerirá consentimiento informado escrito. La identidad de los pacientes cuyos datos sean recolectados se mantendrá en completa discreción, así como la confidencialidad de los resultados y el resguardo de la información en base a la Ley de la protección de datos INAI.

El estudio se someterá a revisión por los Comités de Ética e Investigación de la Coordinación Nacional de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Financiamiento

No se cuenta con financiamiento interno o externo; se realizará con los recursos propios del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se requerirá recursos que habitualmente se utilizan en nuestra unidad para la atención y valoración de pacientes postquirúrgicos en Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. El presente protocolo no generará ningún gasto para la institución.

Recursos Humanos

Investigador principal y asociado. Realizarán la revisión de los expedientes clínicos físicos y electrónicos de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Recursos Físicos

-Área de archivo de expedientes clínicos del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

-Para el manejo de datos y estadísticas se requerirá del sistema de archivo clínico, expediente electrónico interno del Hospital, sistemas software de consulta externa (ECE), una computadora, hojas blancas en tamaño carta en donde se realizará el registro de los datos del paciente. Se requerirá de bolígrafos en tinta negra, porta papeles y un equipo de cómputo los cuales serán proporcionados por el investigador.

Conflictos de interés

Este trabajo no será patrocinado por laboratorio o compañía alguna, y los investigadores están libres de prejuicio alguno en el análisis de resultados.

Análisis estadístico

Se realizó la prueba de normalidad de los datos de cada una de las variables cuantitativas, utilizando las medidas de forma de sesgo y curtosis, así como, la prueba de Kolmogorov-Smirnov; se encontró que el tiempo desde orquiectomía a la LRN, el sangrado en evento quirúrgico, la cosecha ganglionar, el número de ganglios con malignidad y el periodo libre de enfermedad no tienen distribución normal (Prueba Kolmogorov-Smirnov <0.05), por lo que las medidas de tendencia central y de dispersión que se utilizaron, fueron la mediana y el percentil 25 y 75; por su parte, se encontró que el tiempo de cirugía sí tiene distribución normal (Prueba Kolmogorov-Smirnov >0.05), por lo que las medidas de tendencia central y de dispersión que se utilizaron, fueron la media y desviación estándar. Las variables cualitativas categóricas, fueron presentadas con frecuencia absoluta y relativa.

Las diferencias entre los diferentes factores clínico-patológicos fueron evaluadas mediante la Prueba de Chi Cuadrado de Pearson en las variables categóricas; prueba U Mann-Whitney para variables continuas sin distribución normal y Prueba t de Student para la variable continua con distribución normal.

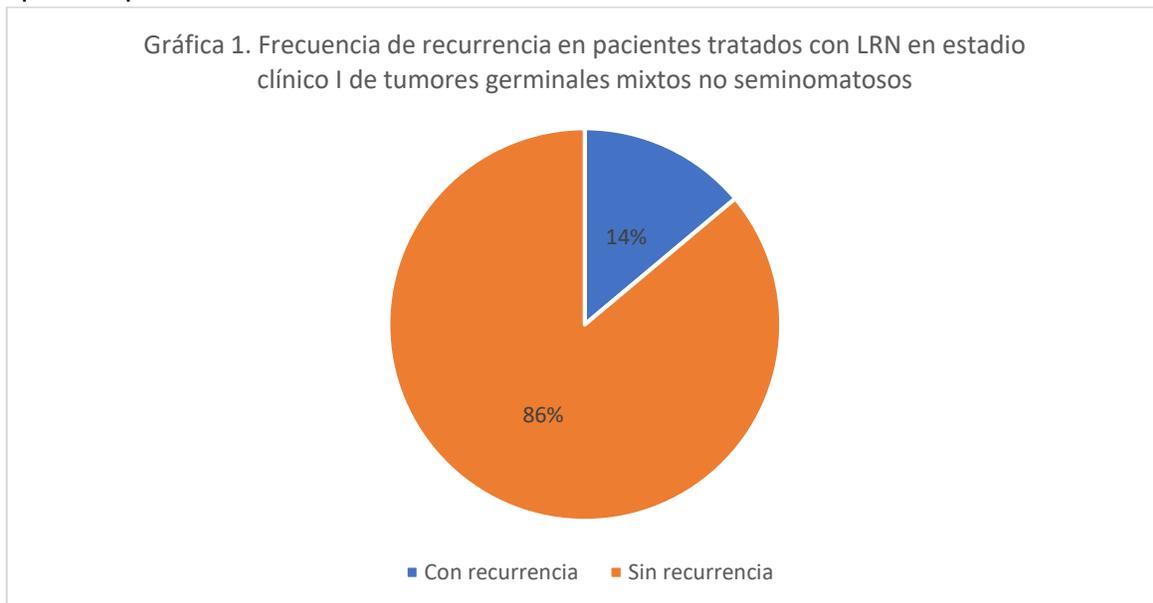
Para evaluar los factores clínico-patológicos asociados a la recurrencia, se estimaron Hazard Ratio (HR) e intervalo de confianza al 95% mediante modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

El valor de significancia estadística se estableció en $p < 0.05$ para prueba de dos colas. Los datos fueron capturados en el programa de cómputo Microsoft Office Excel versión 2016; para el análisis se empleó el paquete estadístico de STATA versión 14.

Resultados

Al analizar las bases de datos de los pacientes intervenidos durante el periodo de estudio se encontraron 133 pacientes que fueron programados para LRN como EC I, de estos 18 pacientes no fueron incluidos por hallazgos macroscópicos durante la cirugía de actividad ganglionar evidente durante el procedimiento o tener el antecedente de haber recibido tratamiento con QT previo al procedimiento. De los 115 pacientes restantes no fueron incluidos para el análisis 29 pacientes, derivado de que fue imposible recolectar la información completa requerida ya sea por falta de datos en el expediente físico y electrónico, por lo cual la muestra final para el estudio fue de 86 pacientes. El 81.4% del total (70 pacientes) correspondían a histología germinal mixta con porcentajes variables y 18.6 % del total (16 pacientes) correspondían a teratomas en 100%.

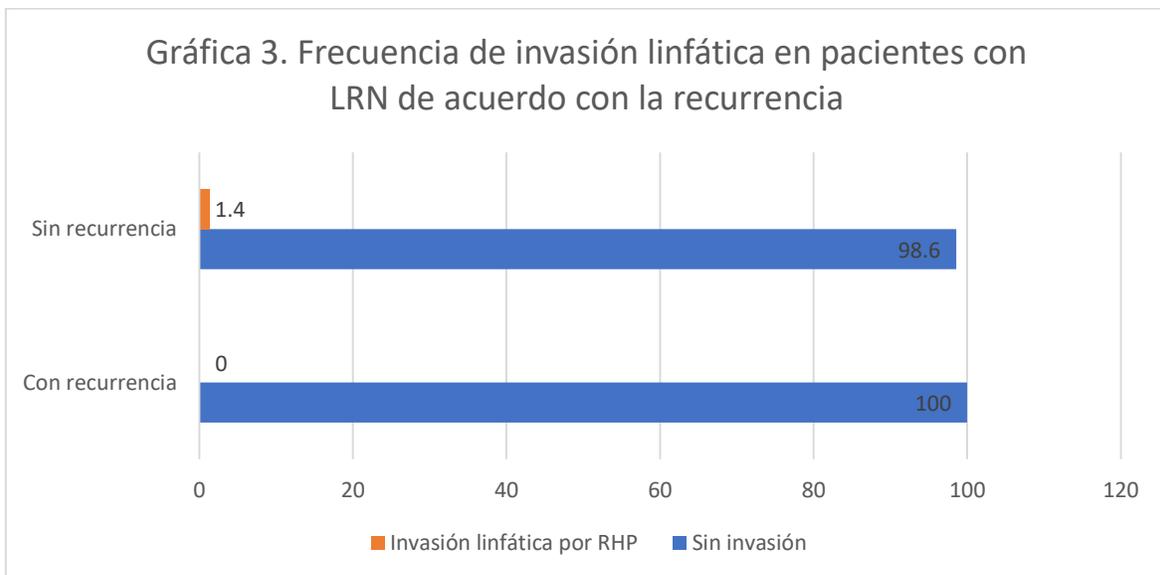
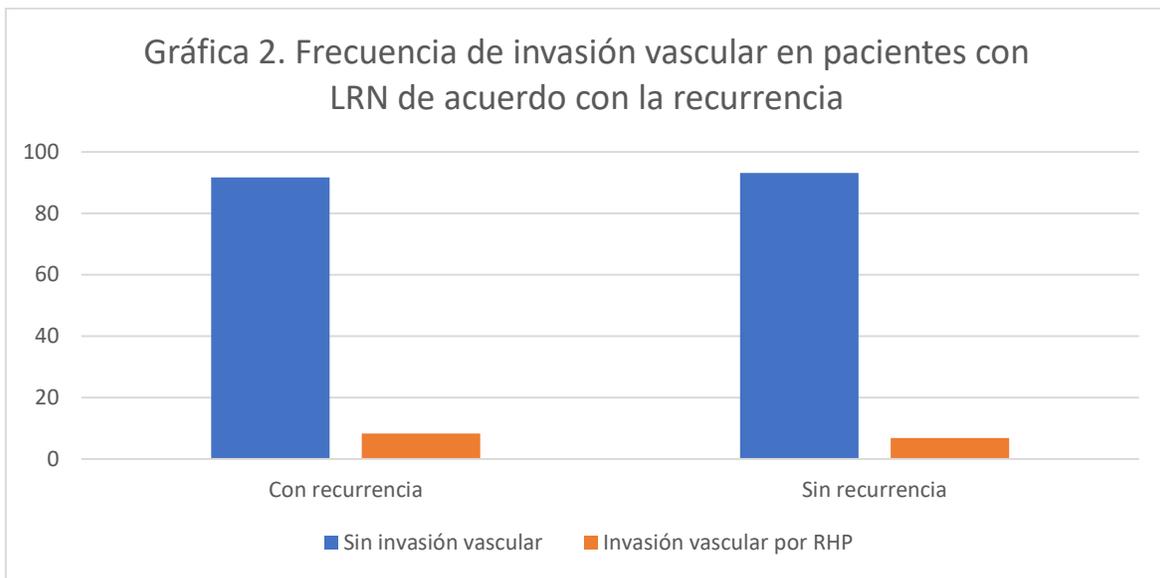
Del total de los 86 pacientes, el 13.9% (12 pacientes) presentaron recurrencia posterior al tratamiento con LRN (Tabla 1) (Gráfica 1), 3 de ellos etapa IB, y el resto etapa IA (75%) En este grupo de pacientes no hubo predilección de algún subtipo histológico específico, el 50% presentaban diferentes porcentajes de teratoma, carcinoma embrionario y senos endodérmicos. En el subgrupo de teratomas puros que correspondía a 16 pacientes, la recurrencia se presentó en 1 de ellos (6.25%). 83% de estos pacientes se realizó abordaje abierto, sin embargo, no hubo diferencia significativa al compararlo con la cirugía laparoscópica.



En relación con el estadio clínico, se observó que el 69.8% (60 pacientes) se encontró en el estadio IA y el 30.2% (26 pacientes) en el estadio IB. Tanto en el grupo de pacientes recurrentes como no recurrentes, el estadio IA fue el que predominó con 66.7% y 70.3%, respectivamente

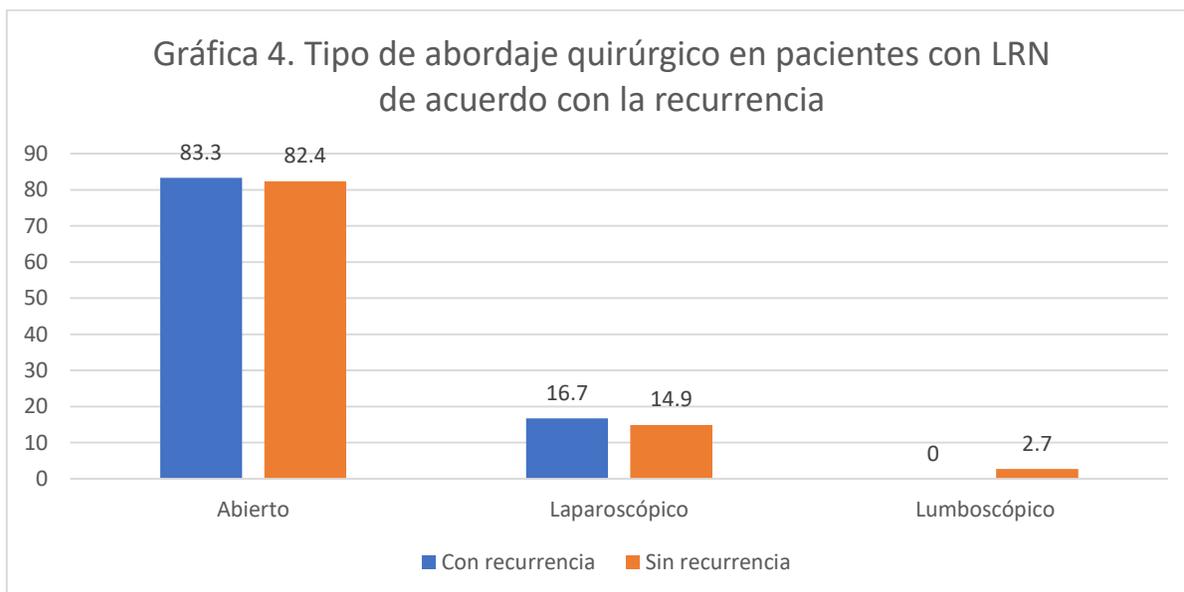
En el 50% de los pacientes, el tiempo desde la orquiectomía a la LRN fue menor a 12 semanas, tiempo similar tanto en el grupo de pacientes recurrentes como no recurrentes, con una mediana de 11 y 12, respectivamente con rangos en p25-p75 de 9 a 16 semanas (Tabla 1).

Se observó que el 7% (6 pacientes) de los pacientes presentaron invasión vascular por reporte histopatológico (RHP); de ellos, 1 paciente fue recurrente y 5 no lo fueron. En relación a la invasión linfática, solo fue observada en un paciente que representa el 1.2% de los participantes, este paciente era no recurrente (Tabla 1) (Gráfica 2 y 3).



Con relación al tipo de linfadenectomía retroperitoneal neuropreservadora (LRN), en el 55.8% (48 pacientes) de los pacientes, la cirugía fue unilateral derecha y en el 44.2% de los pacientes fue unilateral izquierda (38 pacientes). En el grupo de pacientes recurrentes predominó la cirugía unilateral izquierda (66.7%), mientras que en el grupo de pacientes no recurrentes predominó la cirugía unilateral derecha (59.5%), sin mostrar diferencias significativas (Tabla 1).

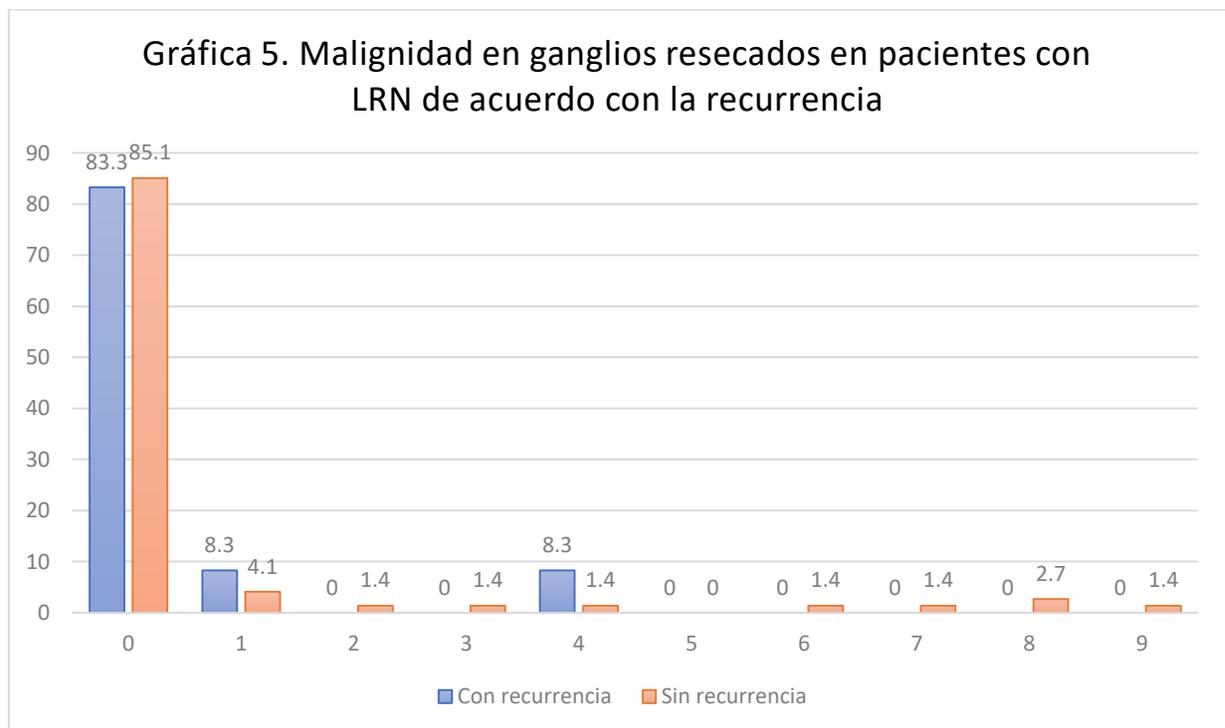
El tipo de abordaje para linfadenectomía que predominó, fue el abierto con un 82.6% (71 pacientes), seguido del laparoscópico 15.1% (13 pacientes) y el laparoscópico extraperitoneal (lumboscópico) 2.3% (2 pacientes); tanto en el grupo de pacientes recurrentes como no recurrentes, predominó el abordaje abierto con un 83.3% y 82.4%, respectivamente (Tabla 1) (Gráfica 4) sin diferencias para recurrencia por tipo de abordaje. El promedio general del tiempo de la cirugía fue de 204.6 minutos; en el grupo de pacientes recurrentes este promedio de tiempo fue de 187.9 minutos y en el grupo de pacientes no recurrentes, de 207.3 minutos (Tabla 1). Por subtipo de cirugía el tiempo promedio de minutos fue de 360 minutos para el abordaje lumboscópico, 254 minutos para el abordaje laparoscópico mientras que para el abordaje abierto fue de 193 minutos. El 50% de los pacientes presentó un sangrado en el evento quirúrgico mayor a 150 ml (mediana 150ml p25:100ml p75:350ml). La mediana de sangrado en el grupo de pacientes recurrentes fue de 115ml mientras que en el grupo de pacientes no recurrentes fue de 155ml (Tabla 1). Por subtipo de cirugía para el abordaje laparoscópico fue de 137 cc, 110 cc para el abordaje lumboscópico y 240 cc para el abordaje abierto. No se reportó ninguna reconversión en procedimientos laparoscópicos.



En relación con la cosecha ganglionar obtenida posterior al procedimiento, se observó una mediana de 12 ganglios por reporte histopatológico. En el grupo de pacientes recurrentes la mediana fue de 8.5 ganglios, mientras que en el grupo de pacientes no recurrentes la

mediana fue de 13 ganglios (Tabla 1) sin diferencias significativas. Por tipo de procedimiento la cosecha ganglionar para el abordaje abierto fue de 14 ganglios, para el abordaje laparoscópico fue de 16 ganglios y para el lumboscópico fue de 18 ganglios.

Con relación al número de ganglios positivos a actividad tumoral en la cosecha ganglionar, en la mayoría no se observó malignidad (84.8%), se encontró entre 1 y 9 ganglios con malignidad en los pacientes, predominando 1 ganglio (4.7%), 4 ganglios (2.3%) y 8 ganglios (2.3%). En el grupo de pacientes recurrentes, 2 pacientes presentaron ganglios positivos a actividad tumoral, en un paciente se observó 1 ganglio y en el otro paciente, 4 ganglios. En el grupo de pacientes no recurrentes, 11 pacientes presentaron ganglios positivos a actividad tumoral (Tabla 1) (Gráfica 5).



No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las características antes mencionadas de los pacientes recurrentes y no recurrentes (Valor $p > 0.05$) (Tabla 1).

Tabla 1. Descripción de los aspectos clínicos, demográficos, histopatológicos y bioquímicos de los pacientes

Características (n, %)	Total 86	Recurrencia		Valor p
		Sí 12 (13.9)	No 74 (86.1)	
Estadio clínico				
IA	60 (69.8)	8 (66.7)	52 (70.3)	0.707
IB	25(24.2)	4 (33.3)	22 (29.7)	
Tiempo desde orquiectomía a la LRN, semanas Me(p25-p75)	12 (9-16)	11 (8.5-12)	12 (9-16)	0.087^
Invasión vascular por RHP				
No	80 (93.0)	11 (91.7)	69 (93.2)	0.842
Sí	6 (7.0)	1 (8.3)	5 (6.8)	
Invasión linfática por RHP				
No	85 (98.8)	12 (100.0)	73 (98.6)	0.685
Sí	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.4)	
Tipo de LRN				
Unilateral derecha	48 (55.8)	4 (33.3)	44 (59.5)	0.091
Unilateral izquierda	38 (44.2)	8 (66.7)	30 (40.5)	
Abordaje				
Abierto	71 (82.6)	10 (83.3)	61 (82.4)	0.841
Laparoscópico	13 (15.1)	2 (16.7)	11 (14.9)	
Lumboscópico(laparoscópico extraperitoneal)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (2.7)	
Tiempo de la cirugía, minutos M(DE)	204.6 (58.9)	187.9 (16.7)	207.3 (6.9)	0.293*
Sangrado en evento quirúrgico, ml Me(p25-p75)	150 (100-350)	115 (95-225)	155 (100-350)	0.329^
Cosecha ganglionar, ganglios Me(p25-p75)	12 (8-17)	8.5 (7.5-14.5)	13 (10-18)	0.111^
Malignidad en ganglios resecaos, ganglios Me(p25-p75)	0	0	0	0.936
0	73 (84.8)	10 (83.3)	63 (85.1)	
1	4 (4.7)	1 (8.3)	3 (4.1)	
2	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.4)	
3	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.4)	
4	2 (2.3)	1 (8.3)	1 (1.4)	
5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
6	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.4)	
7	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.4)	
8	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (2.7)	
9	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.4)	

Valor p: Prueba Ji-Cuadrado de Pearson en variables categóricas ^Prueba U de Mann Whitney *Prueba t de student

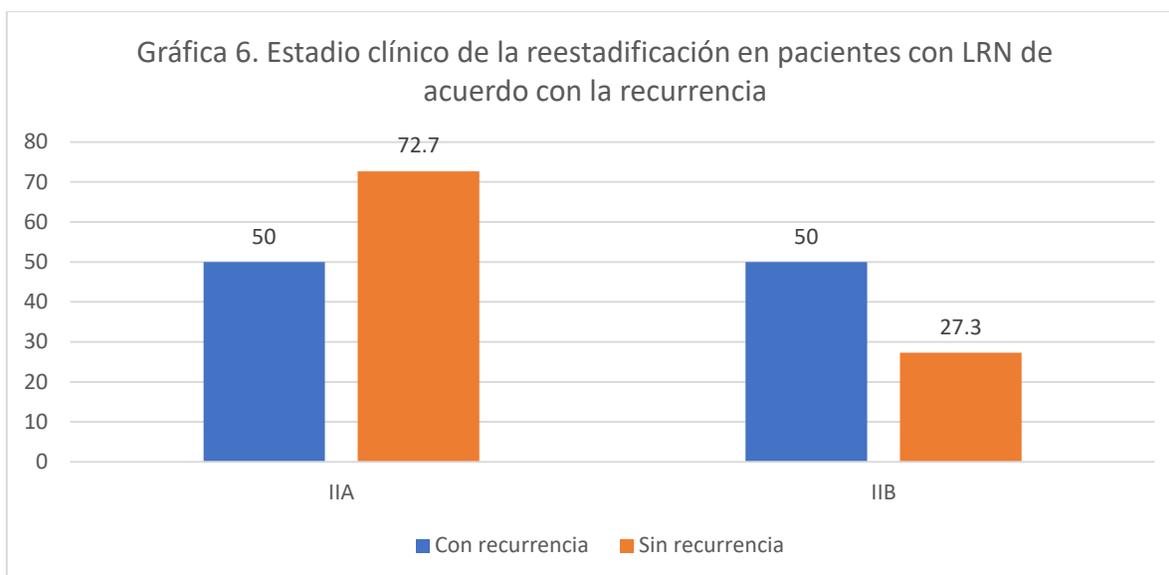
Tabla 1 continuación. Descripción de los aspectos clínicos, demográficos, histopatológicos y bioquímicos de los pacientes

Características (n, %)	Total 86	Recurrencia		Valor p
		Sí 12 (13.9)	No 74 (86.1)	
Reestadificación con RHP definitivo				
No	73 (84.9)	10 (83.3)	63 (85.1)	0.872
Sí	13 (15.1)	2 (16.7)	11 (14.9)	
Estadio clínico de la reestadificación				
IIA	9 (69.2)	1 (50.0)	8 (72.7)	0.522
IIB	4 (30.7)	1 (50.0)	3 (27.3)	
Clasificación de riesgo				
Bajo	76 (88.4)	9 (75.0)	67 (90.5)	0.119
Intermedio	10 (11.6)	3 (25.0)	7 (9.5)	
Complicación postquirúrgica				
No	78 (90.7)	11 (91.7)	67 (90.5)	0.901
Sí	8 (9.3)	1 (8.3)	7 (9.5)	
Mortalidad asociada al procedimiento				
No	86 (100.0)			
Sí	0 (0.0)			
Eyacuación anterógrada				
No	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.4)	0.685
Sí	85 (98.8)	12 (100.0)	73 (98.7)	
Recurrencia bioquímica				
No	84 (97.7)	10 (83.3)	74 (100.0)	<0.001
Sí	2 (2.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	
Recurrencia local				
No	81 (94.2)	7 (58.3)	74 (100.0)	<0.001
Sí	5 (5.8)	5 (41.7)	0 (0.0)	
Recurrencia a distancia				
No	80 (93.0)	6 (50.0)	74 (100.0)	<0.001
Sí	6 (7.0)	6 (50.0)	0 (0.0)	
Tratamiento de recurrencia				
Quimioterapia	4 (28.6)	4 (33.3)	0 (0.0)	0.007
Cirugía	5 (35.7)	5 (41.7)	0 (0.0)	
Radioterapia	1 (7.1)	1 (8.3)	0 (0.0)	
Tratamiento combinado	2 (14.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	
Periodo libre de enfermedad, meses Me(p25-p75)	42.5 (17-66)	19 (13.5-44)	51 (17-76)	0.029^

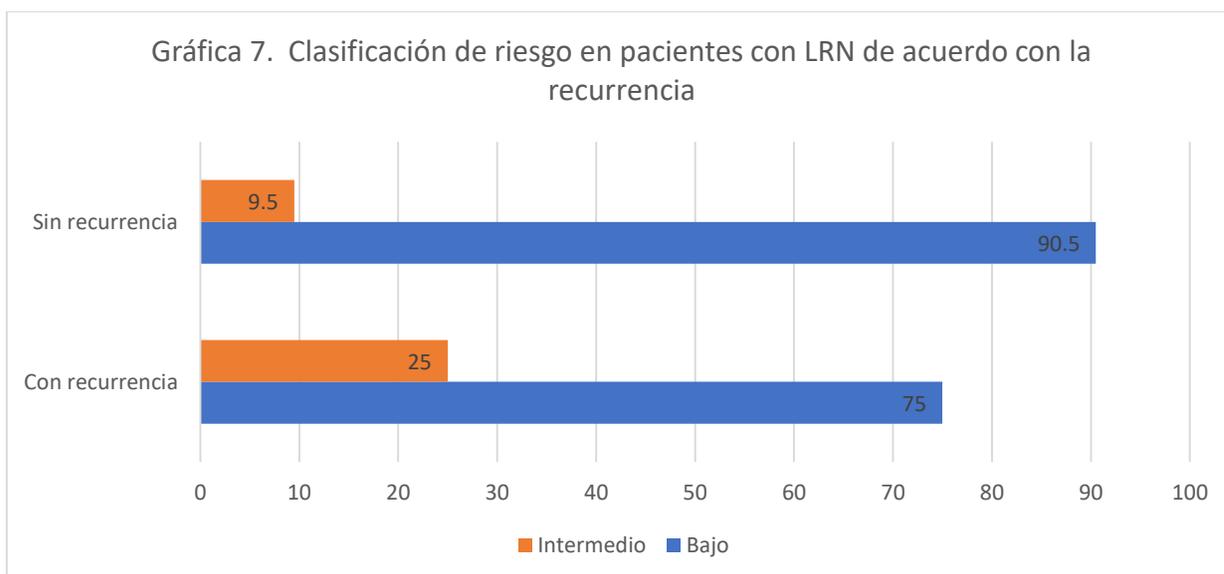
Valor p: Prueba Ji-Cuadrado de Pearson en variables categóricas ^Prueba U de Mann Whitney *Prueba t de student

Se realizó reestadificación con RHP definitivo en el 15.1% (13 pacientes) del total, de estos pacientes el 84% de los pacientes tenían componente de carcinoma embrionario. En el grupo de pacientes recurrentes la reestadificación se realizó en el 16.7% mientras que en el grupo de pacientes no recurrentes se realizó en el 14.9%. Del total de los pacientes con nuevo estadio clínico, el 69.2% se reestadificaron en el estadio IIA y el 30.7% en estadio IIB (Tabla 1 continuación) (Gráfica 6). Todos los pacientes recibieron de 3 a 4 ciclos de

quimioterapia con BEP, consiguiendo en promedio periodos libres de enfermedad de 59 meses.

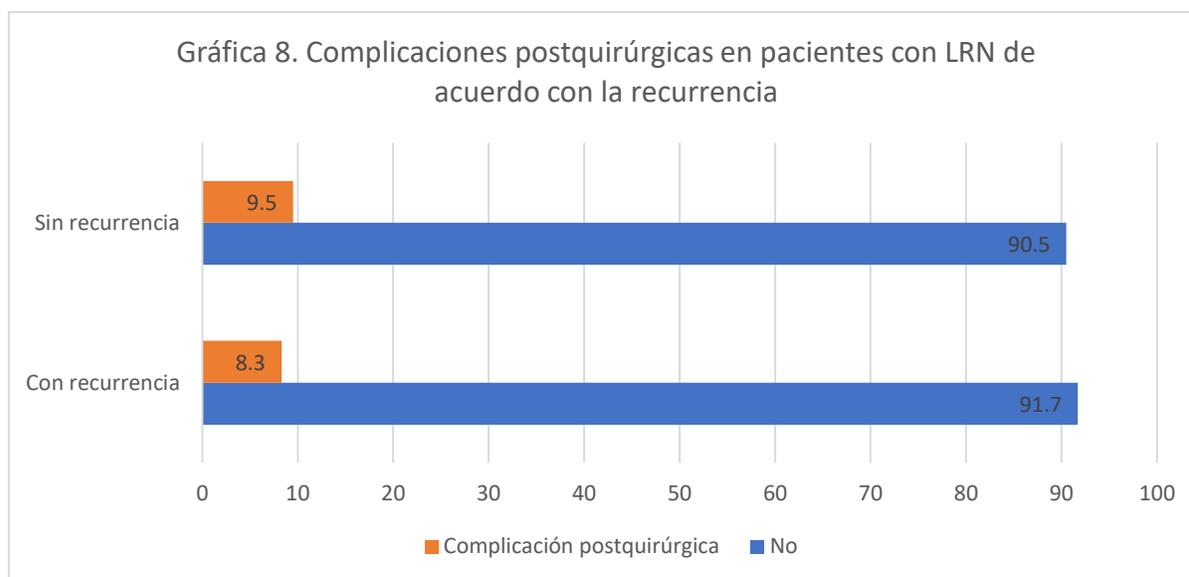


En relación con la Clasificación de riesgo de acuerdo a la IGCCCG, el 88.4% de los pacientes fueron clasificados en riesgo bajo y el 11.6% en riesgo intermedio. La clasificación predominante, tanto en el grupo de pacientes recurrentes como en no recurrentes, fue el riesgo bajo con un 75% y 90.5%, respectivamente (Tabla 1 continuación) (Gráfica 7).



Frecuencia y tipo de complicaciones

El 9.3% de los pacientes (n=8) presentaron algún tipo de complicación postquirúrgica, 1 paciente fue recurrente y 7 pacientes no recurrentes; no se presentaron muertes asociadas al procedimiento (Tabla 1 continuación) (Gráfica 8). Por subtipo de cirugía 6 fueron en pacientes con abordaje abierto que corresponde al 6.4% de complicaciones en este grupo, 2 fueron en cirugía laparoscópica correspondiendo al 15.3% y no se presentó ninguna complicación en el abordaje extraperitoneal laparoscópico.

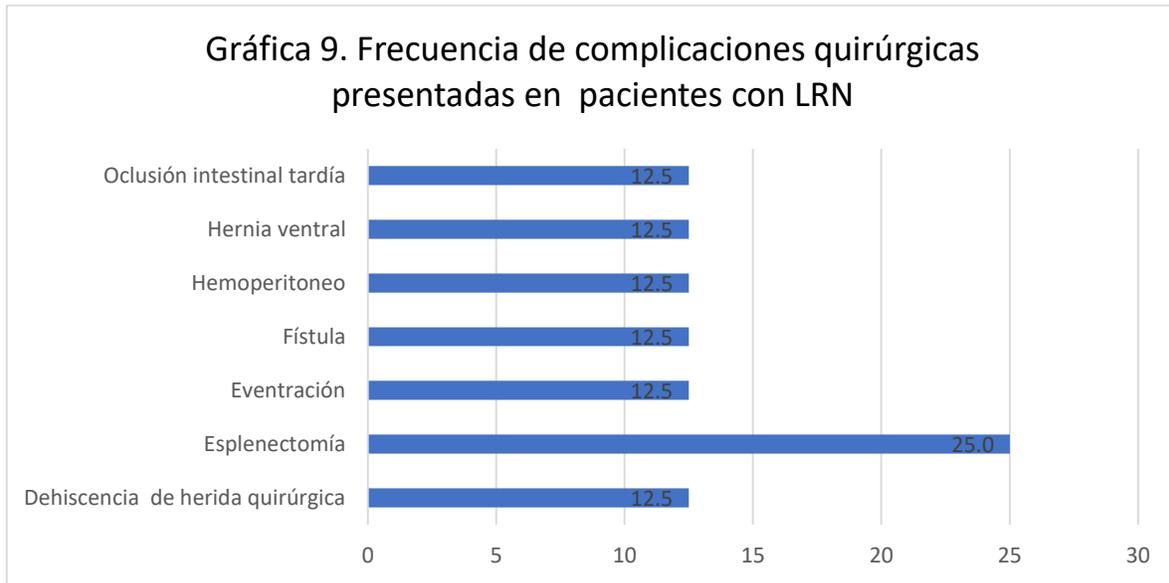


La mayoría de los pacientes (98.8%) presentó eyaculación normal, únicamente 1 paciente del grupo de no recurrentes, presentó eyaculación retrógrada (Tabla 1 continuación). De los 8 pacientes con complicaciones, 2 requirieron esplenectomía, y los otros 6 pacientes, presentaron cada uno, una complicación diferente: dehiscencia de herida quirúrgica que se manejó para cierre por segunda intención, 2 pacientes presentaron complicación aguda y requirieron reintervención uno por eventración para cierre de pared, y el otro por hemoperitoneo. El resto de los pacientes fueron complicaciones tardías linfocel, granuloma, hernia ventral y oclusión intestinal tardía que no requirió de cirugía (Tabla 2) (Gráfica 9).

Tabla 2. Frecuencia y tipo de complicaciones

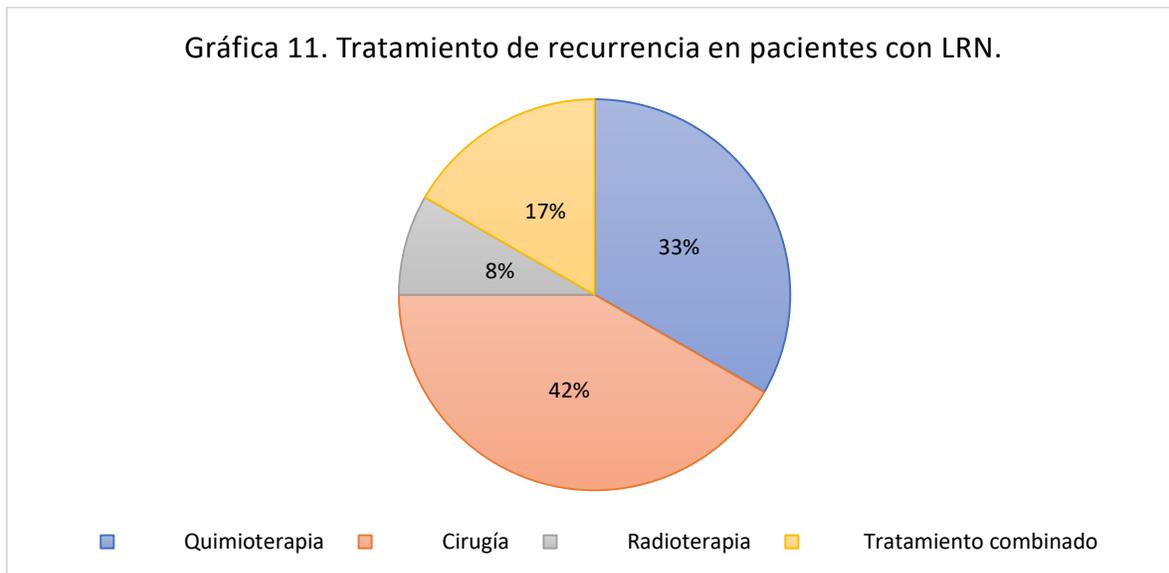
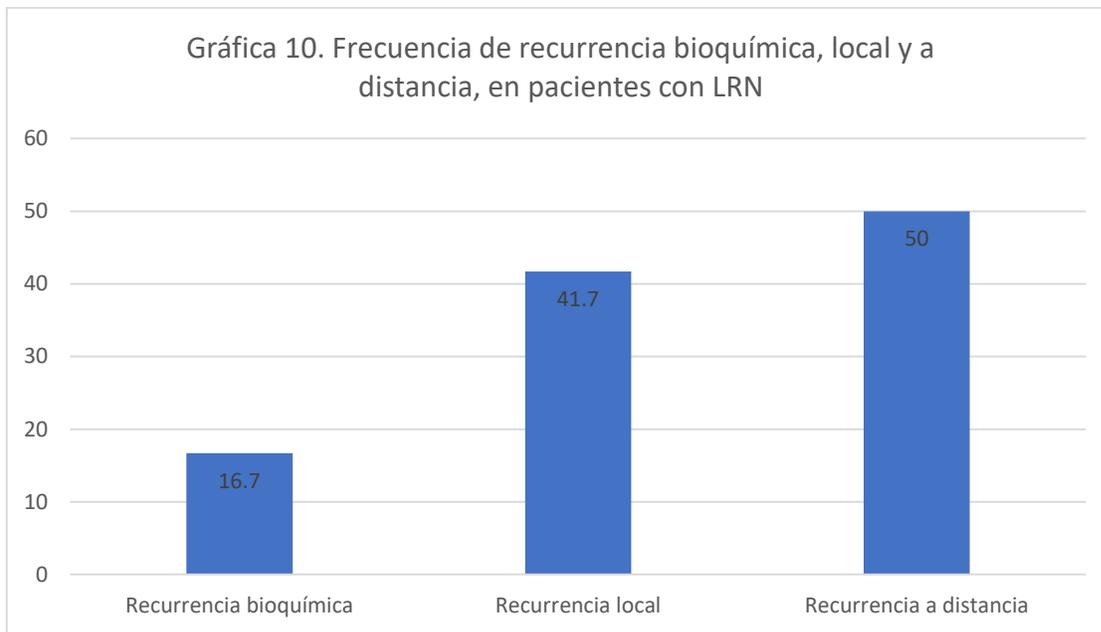
Tipo de complicación	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia relativa acumulada
Dehiscencia de herida quirúrgica	1	12.5	12.5
Esplenectomía	2	25.0	37.5
Eventración	1	12.5	50.0
Fístula, granuloma	1	12.5	62.5
Hemoperitoneo, absceso	1	12.5	75.0
Hernia ventral	1	12.5	87.5
Oclusión intestinal tardía	1	12.5	100.0

Gráfica 9. Frecuencia de complicaciones quirúrgicas presentadas en pacientes con LRN



De los pacientes que fueron recurrentes, la presentación de la recurrencia fue a los 22 meses, el 1.19% (1 paciente) presentó recurrencia bioquímica a los 15 meses, el cual fue tratado con 4 ciclos de BEP, en el 5.8% (5 pacientes) la recurrencia fue local presentándose en promedio a los 36 meses (rango 18-59 meses), 3 de ellos tratados con quimioterapia y 2 con cirugía, por otro lado el 7% (6 pacientes) la recurrencia fue a distancia, presentándose a los 13 meses con rangos (30-5 meses), 3 pacientes con afección a pulmón tratados con cirugía, 1 a ingle que se trató con cirugía de rescate posterior a QT, 1 paciente a SNC y hueso que fue tratado con radioterapia paliativa, 1 paciente con metástasis a SNC, estómago y colon que se trató con combinación de QT-RT. Todos los pacientes con recurrencia a distancia tenían componente histológico de teratoma maduro o inmaduro, (Tabla 1 continuación) (Gráfica 10). De lo anterior se corroboró que el 75% (9 pacientes) permanecían vivos al finalizar el estudio.

En el 41.7% de los pacientes con recurrencia, el tratamiento consistió en cirugía, seguido de quimioterapia (33.3%), tratamiento combinado (16.7%) y radioterapia (8.3%). (Gráfica 11)



El periodo libre de enfermedad mínimo fue de 1 mes, mientras que el periodo máximo fue de 132 meses. Se observó que la recurrencia en el 50% de los pacientes, sucedió en menos de 43 meses; mediana 42.5 (P25 17, P75 66) (Tabla 3). El 50% de los pacientes, tuvieron más de 42.5 meses libres de enfermedad. La mediana en el grupo de pacientes con recurrencia fue de 19 meses y en el grupo de pacientes no recurrentes fue de 51 (Tabla 1 continuación).

Tabla 3. Resumen del tiempo libre de la enfermedad en meses posterior a la realización de LRN como tratamiento primario

Variable	Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo
Tiempo libre de la enfermedad (meses)	1	17	42.5	66	132

Mortalidad asociada a LRN

Durante el periodo de seguimiento, no se presentó ninguna muerte en pacientes que recibieron tratamiento con linfadenectomía retroperitoneal neuropreservadora.

Factores clínico-patológicos asociados a la recurrencia

Se evaluó la asociación de los factores clínico-patológicos que pudieran estar relacionados a la recurrencia por medio de modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox; sin embargo, no se observaron características que puedan explicar el evento, valor $p > 0.05$ en cada variable explorada (Tabla 4).

Tabla 4. Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox

Características	HR (IC95%)	Valor p
Estadio clínico		
IA	Ref	
IB	0.48 (0.05-4.06)	0.506
Invasión vascular por RHP		
No	Ref	
Sí	1.34 (0.16-10.95)	0.783
Cosecha ganglionar	0.96 (0.87-1.05)	0.783
Malignidad en ganglios resecaados	0.87 (0.59-1.30)	0.518
HR: Hazard Ratio, IC95%: Intervalo de confianza 95%		

DISCUSIÓN

La recurrencia en nuestro estudio se presentó en el 13.9% de los pacientes. En una serie de 239 pacientes por Heidenreich et al ²⁹ la recurrencia fue del 7%. En un metaanálisis de > 800 pacientes la recurrencia total fue del 7.5%. No obstante, los resultados de otros estudios son diferentes. Para Nicolai et al, en 322 pacientes sometidos a esta cirugía, el 15.5% desarrollaron una recurrencia de las cuales el 96% se presentó en los primeros 2 años de seguimiento, la mayor parte siendo recurrencias a distancia. La mayor parte de recurrencias en nuestro estudio se presentaron de igual manera a los 2 años, siendo las más frecuentes a distancia. Albers et al, en un ensayo aleatorizado comparando LR vs quimioterapia BEP 1 ciclo para TCGNS ECI informó una tasa de recurrencia del 7.8% siendo la mayoría a los 17 meses. ¹⁹ En el estudio de Donohue et al. las tasas de recaída fueron del 7% en 61 pacientes con enfermedad patológica en estadio I y del 28% en 14 con enfermedad patológica en estadio IIA. Todos los pacientes en los que se produjo una recaída fueron rescatados con quimioterapia basada en platino.²⁷

En relación a la reestadificación para nuestra serie fue del 15.1%, lo que se acerca a las cifras reportadas por Donohue et al donde se reporta de hasta el 19%²⁷ en otra serie del mismo autor con más de 400 pacientes la reestadificación se realizó en 26% de los pacientes²⁵, para Nicolai et al fue del 18.6%, ³⁴. Para el estudio de Heidenreich et al cambio de estadiaje fue de hasta el 28.3%²⁹. En los pacientes reestadificado en nuestra institución todos recibieron QT con intención adyuvante y tuvieron periodos libres de enfermedad de más de 50 meses.

Al hablar de los tiempos de cirugía para nuestro grupo de pacientes el promedio de tiempo en minutos de la cirugía fue de 204 minutos, siendo de 193 minutos para el abordaje abierto y de 254 minutos para el abordaje laparoscópico. Para el sangrado postquirúrgico en nuestra serie fue en promedio de 150 cc. En la serie de Heidenreich et al de 239 pacientes el tiempo operatorio promedio fue de 214 minutos y el sangrado de 150 cc. ²⁹ En un metaanálisis de más de 800 pacientes, los tiempos de operación fueron más largos en el abordaje laparoscópico 204 min frente a 185 min para el abordaje abierto. ³⁶

La cosecha ganglionar obtenida en el total de los pacientes fue de 12 ganglios (rango de 4 a 35 ganglios), siendo mayor para el grupo de no recurrentes (8.5 en recurrentes vs 13.5% en recurrentes) sin diferencia significativa. En un metaanálisis se obtuvieron en promedio 16 ganglios con rango 5-36 ganglios de cosecha. ³⁶ En estudio alemán el promedio fue de 18.5 ganglios (rango de 9-57 ganglios)²⁹. El análisis de nuestro estudio no mostró diferencia en relación a menor cosecha ganglionar como factor asociado a recurrencia.

Hablando de las complicaciones se presentaron en un 9.3%, lo cual es un porcentaje menor reportado en otros estudios donde se alcanzó hasta en 19.6%²⁹. En una serie alemana el 19.6% presentó alguna complicación. En el estudio de Rassweiler et al se mostró una tasa de complicación del 15,6% en pacientes después de la cirugía laparoscópica incluyendo 2% de eyaculación retrógrada y 1,7% de re intervención.³⁶ Para alteración en la eyaculación (retrógrada) dependiendo de la serie se maneja que al hablar de neopreservación debería presentarse en menos del 3 al 5%, para nuestro caso sólo se presentó esta complicación en un paciente correspondiente al 1.2%. En otras series se reporta esta alteración hasta en

el 6%²⁹. Sin embargo, para algunas cohortes no se presentó complicación en ninguno de los pacientes sometidos a este procedimiento. ²⁷⁻²⁵.

No se encontraron factores asociados que pudieran explicar la recurrencia en nuestros pacientes, lo anterior pudiera estar en relación al número de pacientes analizados. En otros estudios basado en el análisis multivariado, la presencia de invasión linfovascular, porcentaje >50% de componente coriocarcinoma y presencia de metástasis en los ganglios linfáticos aumentó la probabilidad de recaídas por un factor de 2.7, 3.5 y 2.9, respectivamente, sin embargo, lo anterior no fue significativo en nuestro análisis. ³⁴

Aunque la tasa de curación de los tumores de células germinales testiculares con quimioterapia es muy favorable, las secuelas a largo plazo son una preocupación. Después de la fase de tratamiento agudo, los pacientes deben tener un plan de cuidado de supervivencia a largo plazo, que toma en cuenta el aumento de los riesgos de segundos neoplasias, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, síndrome de Raynaud, discapacidad auditiva, neuropatía periférica, hipogonadismo, y subfertilidad. Uno de los efectos tardíos más graves es el mayor riesgo de segundas neoplasias. Este riesgo aumenta cuando a los pacientes han recibido quimioterapia con cisplatino o radioterapia. Aumenta 2-6 veces después de radioterapia subdiafragmática y de 1-2 veces después de la quimioterapia. Fármacos que como el etopósido y cisplatino aumenta el riesgo de leucemia. Se presentó después de 8 años de seguimiento una segunda neoplasia hematológica en uno de nuestros pacientes.

Se ha reportado también mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y síndrome metabólico con aumento de 1-9 veces. Por otro lado, los efectos sobre la salud reproductiva y la fertilidad a largo plazo son una gran preocupación. La espermatogénesis después del tratamiento es depende en gran medida de la edad en el momento del diagnóstico, la función gonadal antes del tratamiento y tipo de terapia. A los 10 años se ha informado que la tasa de paternidad para los sobrevivientes es 30% más bajo que en la población general. Se ha observado Hipogonadismo en asociación con orquiectomía sola o radioterapia y quimioterapia combinada. El síndrome de Raynaud, discapacidad auditiva y la neuropatía periférica es más común en asociación con quimioterapia (15-24%) que con radioterapia (10–21%) o vigilancia (5–9%). ⁷

Una consideración importante para pacientes postoperados que tienen una recaída, es que son sensibles a quimioterapia y se podrían curar con QT y resección posterior de masas residuales.⁴⁰ Lo anterior demostrado en nuestro estudio donde los pacientes fueron rescatados la mayor parte con tratamiento quirúrgico y sistémicos con adecuados periodos libres de enfermedad posteriores.

Al comparar los resultados previos en nuestra institución en una serie de casos de 1995-2005 de 126 pacientes la tasa global de complicaciones fue de hasta 17.8% donde 5.5% de los pacientes presentaron eyaculación retrógrada. Se reestadificaron el 20% de los casos. ⁴³ En otro seguimiento de nuestra unidad, del 2006 al 2008 se incluyeron 40 pacientes 18 fueron laparoscópicos (45%) y 22 abiertos (55%), El tiempo quirúrgico medio para la LRPNTL fue de 352 minutos (rango 314-388) y para la LRPNTA fue de 216 minutos (rango 193-238). La media de sangrado fue de aproximadamente 256 ml. para la LRPNTL

(rango 107-406) y para la LRPA de 354 ml. (rango 275-433). Seis pacientes requirieron conversión de la LRPNTL (33%). Se resecaron una mediana 12 ganglios para la LRPNTL (rango 9-14) y para la LRPNTA de 18 (rango 4-33) $p = 0.003$, de los cuales el 16% se detectaron con metástasis para la LRPNTL y 9% para la LRPNTA. Se presentaron 14% de complicaciones para la LRPNTA y 43% para la LRPNTL. No se detectó recurrencia por seguimiento máximo de 20 meses. ⁴⁴ Lo anterior demuestra que los tiempos quirúrgicos para los abordajes han disminuido, además de que se ha logrado una disminución de las complicaciones postoperatorias. Probablemente en el seguimiento del único estudio no se detectaron recurrencias derivado del seguimiento menor a 20 años, ya que de acuerdo a nuestra serie la mayor parte de las recurrencias ocurrió a los 22 meses del seguimiento.

Por otro lado, al comparar casos con otras series de nuestro país, en un reporte de cirugías laparoscópicas el tiempo operatorio fue de 196 minutos, sangrado promedio de 198 cc, y una cosecha ganglionar promedio de 13 ganglios, con complicaciones en el 13% de los casos. ⁴⁵ En otra serie del mismo hospital tiempo quirúrgico promedio fue de 172 minutos, la cosecha ganglionar fue de 14 ganglios y 9.52% de morbilidad. ⁴⁶ Lo anterior contrasta con nuestros casos de cirugía laparoscópica donde el tiempo quirúrgico se aumenta sin embargo a costa de mayor cosecha ganglionar para este tipo de procedimiento.

CONCLUSIONES

La recurrencia en nuestro centro se acerca a las reportada a nivel mundial, y de éstos más del 75% de los pacientes tuvieron algún tratamiento de rescate con buenos resultados y seguimiento posterior. La mayor parte de las recurrencias en nuestros pacientes se presentaron en los primeros 2 años siendo la mayoría a distancia, por lo cual en este tipo de pacientes se debe llevar un seguimiento estrecho antes de los 24 meses por medio estudios de extensión. Tomando en cuenta el periodo libre de enfermedad general, más del 50% de nuestros pacientes tuvieron periodos más de 42.5 meses.

Destaca que en nuestro centro de han realizado 2 procedimientos lumboscópico con adecuados resultados, siendo pocos los resultados de otras series reportadas en la literatura de este tipo de abordaje.

Las complicaciones en nuestra serie son menores a las reportadas en la literatura mundial, sin presentar muertes secundarias a la intervención durante el tiempo de estudio, y la eyaculación retrógrada sólo se presentó en un paciente, porcentaje aceptable en relación a otros centros.

Con el procedimiento quirúrgico se puede lograr una reestadificación patológica fiable, lo cual permite que el paciente reciba tratamiento de rescate aumentando los periodos libres de enfermedad, que, para nuestro caso, de los pacientes reestadificados fue en promedio de 59 meses posterior al tratamiento.

De las características evaluadas no se encontró alguna asociada a la recurrencia. Será necesario continuar el seguimiento de los pacientes sometidos a esta cirugía para ampliar la muestra y con ello valorar si existe alguna asociación estadística.

Nuestro centro tiene experiencia en este tipo de intervención quirúrgica, logrando buenos resultados oncológicos y con baja tasa de complicaciones.

Bibliografía

1. Hanna NH, Einhorn LH. Testicular cancer - Discoveries and updates. *N Engl J Med.* 2014;371:2005-16.
2. Friedlander TW, Small E. Testicular Cancer. En Niederhuber JE. *Abeloff's Clinical Oncology*. 6ª Ed. Elsevier. 2019; 1442-1447.
3. Cheng L, Albers P, Daniel M et al. Primer Testicular cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):29.
4. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A et al. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1835-41
5. Smith ZL, Wertz RP, Eggener SE. Testicular Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Med Clin North Am.* 2018 ;102(2):251-264.
6. Sesterhenn IA, Weiss RB, Mostofi FK, et al. Prognosis and other clinical correlates of pathologic review in stage I and II testicular carcinoma: A report from the testicular cancer intergroup study. *J Clin Oncol.* 1992;10(1):69-78
7. Rajpert-De Meyts E, McGlynn KA, Okamoto K. Seminar Testicular germ cell tumours. *Lancet.* 2016;387(10029):1762-74.
8. Oosterhuis W, Looijenga LH. Testicular cancer: Germ-cell tumors (GCTs). *Mol. Oncol. Causes Cancer Targets Treat.* 2015; 619–629.
9. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Testicular Cancer. **Version 2**, 2020. Obtenido de: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf
10. 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
11. Simmonds PD, Mead GM, Lee AH. Orchiectomy after Chemotherapy in Patients with Metastatic Testicular Cancer Is It Indicated? *Cancer.* 1995;75(4):1018-24
12. Tandstad T J, Dahl O, Cohn-Cedermark G, et al. Risk-Adapted Treatment in Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Testicular Cancer : The SWENOTECA Management Program. *J Clin Oncol.* 2009;27(13):2122-8.
13. Albers P, Albrecht W, Algaba , et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *Eur Urol.* 2015;68(6):1054-68.
14. Heidenreich A, Pfister D. Manejo de los pacientes con tumor testicular de células germinales no seminomatoso estadio clínico I: comparativa entre vigilancia activa, quimioterapia primaria y linfadenectomía retroperitoneal con preservación nerviosa. 2012;65(2): 215-226.
15. Nicolai N, Pizzocaro G. A Surveillance Study of Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors of the Testis: 10-Year Followup. *J Urol.* 1995;154(3):1045-9.
16. Kollmannsberger C, Moore C, Chi KN, et al. Non-risk-adapted surveillance for patients with stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: Diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy. *Ann Oncol.* 2010 Jun;21(6):1296-301.
17. Zuniga A, Kakiashvili D, Jewett MA. Surveillance in stage i nonseminomatous germ cell tumours of the testis. *BJU Int.* 2009;104(9):1351-6.
18. Chovanec M, Hanna N, Cary KC. Management of stage I testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol.* 2016;13(11):663-673.

19. Albers P, Siener R, Krege S, et al. Randomized Phase III Trial Comparing Retroperitoneal Lymph Node Dissection With One Course of Bleomycin and Etoposide Plus Cisplatin Chemotherapy in the Adjuvant Treatment of Clinical Stage I Nonseminomatous Testicular Germ Cell Tumors: AUO Trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):2966-72
20. Jones RH, Vasey PA. Part I: Testicular cancer - Management of early disease. *Lancet Oncol.* 2003 Dec;4(12):730-7.
21. Mano R, Di Natale R, Sheinfeld J. Current controversies on the role of retroperitoneal lymphadenectomy for testicular cancer. *Urol Oncol.* 2019;37(3):209-218.
22. Pearce S, Steinberg Z, Eggener S. Critical evaluation of modified templates and current trends in retroperitoneal lymph node dissection. *Curr Urol Rep.* 2013;14(5):511-7.
23. Katz MH, Eggener SE. The evolution, controversies, and potential pitfalls of modified retroperitoneal lymph node dissection templates. *World J Urol.* 2009 Aug;27(4):477-83.
24. Klein EA. Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy. *Urology.* 2000;55(1):132-5
25. Donohue JP, Foster RS. Retroperitoneal lymphadenectomy in staging and treatment: The development of nerve-sparing techniques. *Urol Clin North Am.* 1998;25(3):461-8.
26. Weissbach L1 Boedefeld EA, Horstmann-Dubral B. Surgical treatment of stage-I non-seminomatous germ cell testis tumor. Final results of a prospective multicenter trial 1982-1987. *Eur Urol.* 1990;17(2):97-106.
27. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS. Primary Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Clinical Stage A Non-seminomatous Germ Cell Testis Cancer Review of the Indiana University Experience 1965–1989. *Br J Urol.* 1993;71(3):326-35.
28. Masterson TA, Cary C, Rice KR. The Evolution and Technique of Nerve-Sparing Retroperitoneal Lymphadenectomy. *Urol Clin North Am.* 2015;42(3):311-20
29. Heidenreich A, Albers P, Hartmann M, et al. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Experience of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol.* 2003 May;169(5):1710-4.
30. Yadav, K. Retroperitoneal lymph node dissection: an update in testicular malignancies. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(7):793-798.
31. Wells H, Hayes MC, O'Brien T, et al. Contemporary retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) for testis cancer in the UK – a national study. *BJU Int.* 2017 Jan;119(1):91-99.
32. Dieckmann KP, Anheuser P, Kulejewski M, et al. Is there still a place for retroperitoneal lymph node dissection in clinical stage 1 nonseminomatous testicular germ-cell tumours? A retrospective clinical study. *BMC Urol.* 2018 Oct 26;18(1):95.
33. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer: Impact of patient selection factors on outcome. *J Clin Oncol.* 2005 ;23(12):2781-8.
34. Nicolai N, Miceli R, Necchi A, et al. Retroperitoneal lymph node dissection with no adjuvant chemotherapy in clinical

- stage i nonseminomatous germ cell tumours: Long-term outcome and analysis of risk factors of recurrence. *Eur Urol.* 2010;58(6):912-8.
35. Heidenreich A, Pfister D. Retroperitoneal lymphadenectomy and resection for testicular cancer: An update on best practice. *Ther Adv Urol.* 2012;4(4):187-205.
 36. Rassweiler JJ, Scheitlin W, Heidenreich A, et al. Laparoscopic Retroperitoneal Lymph Node Dissection: Does It Still Have a Role in the Management of Clinical Stage I Nonseminomatous Testis Cancer? A European Perspective. *Eur Urol.* 2008 Nov;54(5):1004-15.
 37. Lv ZJ, Wu S, Dong P. et al. Clinical outcomes in patients with stage i non-seminomatous germ cell cancer. *Asian J Androl.* 2013;15(4):558-63.
 38. Mano R, Di Natale R, Sheinfeld J. Current controversies on the role of retroperitoneal lymphadenectomy for testicular cancer. *Urol Oncol.* 2019;37(3):209-218.
 39. Flechtner HH, Fischer F, Albers P, et al. Quality-of-Life Analysis of the German Prospective Multicentre Trial of Single-cycle Adjuvant BEP Versus Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Clinical Stage i Nonseminomatous Germ Cell Tumours. *Eur Urol.* 2016 ;69(3):518-25.
 40. Stephenson AJ, Klein EA. Surgical management of low-stage nonseminomatous germ cell testicular cancer. *BJU Int.* 2009 ;104(9 Pt B):1362-8.
 41. Nicolai N, Miceli R, Artusi R et al. A simple model for predicting nodal metastasis in patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors undergoing retroperitoneal lymph node dissection only. *J Urol.* 2004;171(1):172-6.
 42. Gurrola-Ortega A, Sánchez-Nuñez J, Rivera-Astorga H. et al. Cáncer testicular: incidencia, epidemiología y etiología. Cinco años de experiencia en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. *Rev Mex Urol.* 2018 ;78(5):347-353.
 43. Neri-Paez E. Linfadenectomía retroperitoneal en el manejo del cáncer testicular germinal no seminomatoso, etapa clínica I. Tesis de especialidad en Urología. Ciudad de México: UNAM. 2006. Obtenida de: <http://132.248.9.195/pd2007/0612878/Index.html>
 44. Barillas-Ramirez GA. Morbilidad y eficacia de la linfadenectomía retroperitoneal neuropreservadora transperitoneal laparoscópica vs abierta en cáncer de testículo germinal no seminomatoso estadio clínico I. Tesis de especialidad en Urología. Ciudad de México: UNAM. 2008. Obtenida de: <http://132.248.9.195/ptd2008/octubre/0634330/Index.html>.
 45. Minero-Granda, GC. Linfadenectomía retroperitoneal laparoscópica en cáncer de testículo de células germinales no seminoma etapa 1, no – S. Tesis de especialidad en Cirugía Oncológica. Ciudad de México: UNAM. 2018. Obtenido de <http://132.248.9.195/ptd2018/agosto/0779489/Index.html>
 46. Cedillo-Rodríguez JL. Linfadenectomía retroperitoneal laparoscópica en tumores germinales no seminoma etapa clínica I, S0, experiencia en el Hospital Juárez de México. Tesis de especialidad en Cirugía Oncológica. Ciudad de México: UNAM. 2021. Obtenido de <http://132.248.9.195/ptd2021/febrero/0808621/Index.html>.

IMSS- CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI –UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PROTOCOLO: "RECURRENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE TESTICULO NO SEMINOMATOSO ESTADIO CLÍNICO I, TRATADOS CON LINFADENECTOMÍA RETROPERITONEAL NEUROPRESERVADORA COMO TRATAMIENTO POSTERIOR A ORQUIECTOMIA RADICAL, EN UN CENTRO ONCOLÓGICO. "

No. Consecutivo _____ Iniciales del paciente _____

NSS _____ Edad _____ Fecha de cirugía _____

Estadio clínico	IA IB	Reestadificación con RHP definitivo	Si _____ EC _____ No
Tiempo desde realizada la orquiectomía a la LRN	_____ semanas	Clasificación de riesgo de acuerdo a la IGCCCG	1) Bajo 2) Intermedio 3) Alto
Tipo histológico TCGNS (Subtipo y porcentaje)	Carcinoma embrionario _____% Senos endodérmicos _____% Coriocarcinoma _____% Teratoma _____% Otro _____%	Complicación postquirúrgica	Si _____ Tipo _____ No _____
Invasión Vascular por RHP	Presente Ausente	Mortalidad asociada al procedimiento	Si No
Invasión linfática por RHP	Presente Ausente	Eyacuación anterógrada	Presente Ausente
Tipo de LRN	1) Unilateral derecha 2) unilateral izquierda 3) bilateral	Recurrencia bioquímica Fecha	1) Presente 2) Ausente Fecha
Tipo de abordaje	1) Laparoscópico 2) Abierto 3) Laparoscópico convertido	Recurrencia local Fecha	Si _____ Sitio _____ No Fecha
Tiempo de la cirugía	_____ minutos	Recurrencia a distancia Fecha	Si _____ Sitio _____ No
Sangrado en evento quirúrgico	_____ ml	Tratamiento recurrencia	1.- QT 2.- RT 3.- Cirugía de rescate 4.- Cuidados Paliativos 5.- Otro
No. De cosecha ganglionar en RHP	_____ ganglios	Periodo libre de enfermedad	_____ meses
Malignidad en ganglios resecados	_____ ganglios		