



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA SIGLO
XXI**

TESIS

**SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN CON
ESQUEMA TGP COMO SEGUNDA LÍNEA DE
RESCATE EN PACIENTES CON TUMORES
GERMINALES MIXTOS EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA CMN SXXI**

**QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA:
DR. IRVING ALEJANDRO URTECHO
MOGUEL**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. GLORIA MARTÍNEZ MARTÍNEZ**



CIUDAD DE MÉXICO, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
MARCO TEORICO (ANTECEDENTES).....	3
PRONÓSTICO	8
ESTADIFICACIÓN	8
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TEMPRANA.....	8
TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES METÁSTASICOS	9
TRATAMIENTO DE RESCATE SISTÉMICO PARA LA RECAÍDA O LA ENFERMEDAD REFRACTARIA.	13
SEGUNDA RECAÍDA	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
JUSTIFICACION	15
OBJETIVO PRINCIPAL.....	15
HIPOTESIS	16
OBJETIVO SECUNDARIOS	16
LUGAR Y TEMPORALIDAD DEL ESTUDIO.....	16
MATERIAL Y METODOS	16
TIPO DE ESTUDIO	16
UNIVERSO DE ESTUDIO	16
TIPO DE MUESTREO	17
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	17
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	17
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	22
INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	22
ASPECTOS ÉTICOS	23
INFORMES DE LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS A LOS PARTICIPANTES	24
DECLARACIÓN DE NO CONFLICTO DE INTERESES.....	24
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	24
RESULTADOS.....	26
GRÁFICOS Y TABLAS.....	29
DISCUSIÓN	47
CONCLUSIONES	50
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51

RESUMEN:**“SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN CON ESQUEMA TGP COMO SEGUNDA LÍNEA DE RESCATE EN PACIENTES CON TUMORES GERMINALES MIXTOS EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SXXI”**

Antecedentes: El cáncer de testículo es relativamente poco frecuente, representa el 0.5% de todas las neoplasias a nivel mundial y en cuestión de mortalidad representa el 0.1%. En un estudio publicado en 2016 se reporta una incidencia del 21.2% entre todos los tipos de cáncer del tracto genitorinario en México.⁶ En nuestro hospital, existe un reporte del 2005 al 2012 que reporta incidencia del 2.3% con una mediana de edad de 29 años. El esquema de primera línea de rescate es BEP o VIP. Sin embargo, el esquema TGP tiene una adecuada tasa de respuesta.

Objetivos: Examinar sobrevida libre de progresión en pacientes con tumor germinal mixto metastásico que fueron tratados con el esquema TGP como segunda línea de rescate en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI) durante el periodo del primero de marzo del 2018 al 31 de agosto del 2021.

Material y Métodos: Se realizó un estudio Observacional, Longitudinal, Analítico, Retrospectivo en el cual se incluyeron los pacientes que progresaron a la primera de línea de rescate y que recibieron el esquema TGP. Los datos fueron recabados del expediente físico, electrónico, de imagen y de laboratorio. Se realizó un análisis descriptivo para caracterizar a la población de estudio para variables cuantitativas se determinó medidas de tendencia central y dispersión (media, mediana, desviación estándar y rango intercuartil), para variables categóricas se expresaron frecuencias absolutas y porcentajes. Con los datos anteriores determinamos la supervivencia global y libre de progresión mediante el estimado de Kaplan-Meier realizando de forma gráfica y una tabla de vida por periodos mensuales.

Resultados: Se evaluaron 19 pacientes con una media de edad de 28.73 años, respecto al sitio primario de hallazgo en el 84.2% fue en testículo, como primera línea de tratamiento los pacientes recibieron BEP en 63.2% y posteriormente el 100% recibieron TGP, la media de supervivencia libre de progresión global fue de 18.5 meses.

Conclusiones: La supervivencia libre de progresión global fue de apenas una media de 18.5 meses, al separar por grupos de acuerdo con el sitio del tumor, aquellos con tumor retroperitoneal alcanzaron una media de casi dos años y en testículo año y medio.

Recursos e infraestructura: se requirió el expediente clínico, electrónico, sistema de informática de la unidad hospitalaria y no requirió de ningún recurso económico.

ABSTRACT:

“PROGRESSION-FREE SURVIVAL WITH THE TGP SCHEME AS SECOND LINE RESCUE IN PATIENTS WITH MIXED GERM TUMORS AT THE CMN SXXI ONCOLOGY HOSPITAL”

Background: Testicular cancer is relatively rare, it represents 0.5% of all neoplasms worldwide and in terms of mortality it represents 0.1%. In a study published in 2016, an incidence of 21.2% was reported among all types of cancer of the genitorurinary tract in Mexico.⁶ In our hospital, there is a report from 2005 to 2012 that reports an incidence of 2.3% with a median age of 29 years. The first line rescue scheme is BEP or VIP. However, the TGP scheme has an adequate response rate.

Objectives: To examine progression-free survival in patients with metastatic mixed germ cell tumor who were treated with the TGP scheme as second line of rescue at the Centro Médico Nacional Siglo XXI Oncology Hospital (CMN SXXI) during the period from March 1, 2018 to August 31, 2021.

Material and Methods: An Observational, Longitudinal, Analytical, Retrospective study was carried out, in which the patients who progressed to the first line of rescue and who received the TGP scheme were included. The data was collected from the physical, electronic, image and laboratory files. A descriptive analysis was carried out to characterize the study population for quantitative variables, measures of central tendency and dispersion (mean, median, standard deviation and interquartile range) were determined, for categorical variables absolute frequencies and percentages were expressed. With the above data, we determined overall and progression-free survival using the Kaplan-Meier estimate, using graphs and a life table for monthly periods.

Results: 19 patients with a mean age of 28.73 years were evaluated, with respect to the primary site of finding in 84.2% was in the testicle, as the first line of treatment the patients received BEP in 63.2% and later 100% received TGP, the median overall progression-free survival was 18.5 months.

Conclusions: Overall progression-free survival was just an average of 18.5 months, when separated by groups according to the tumor site, those with a retroperitoneal tumor reached an average of almost two years and in the testis a year and a half.

Resources and infrastructure: the clinical, electronic, and computer system records of the hospital unit were required and did not require any financial resources.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

Epidemiología

El cáncer de testículo es relativamente poco frecuente, representa el 0.5% de todas las neoplasias a nivel mundial y en cuestión de mortalidad representa el 0.1%.¹ Sin embargo, es el tumor sólido más común en hombres entre los 20 y 34 años.² Se estimó en este año 9470 nuevos casos en Estados Unidos, resultando en 440 muertes, reflejando la excelente tasa de supervivencia de esta neoplasia.^{1,2} De acuerdo a GLOBOCAN, para el 2040 en Latinoamérica se espera un aumento del 13%, lo que equivale a 15426 casos, con un número de muertes de 2593, una mortalidad del 16%.³ La incidencia de cáncer testicular varía de <1 individuo afectado por 100 000 hombres en gran parte de África y Asia a 9,9 individuos afectados por 100 000 hombres en Noruega, 9,4 individuos afectados por 100.000 hombres en Dinamarca y 9,2 individuos afectados por 100.000 hombres en Suiza.⁴ En nuestro país, existen pocos registros, un estudio publicado en 2018 reportó una edad promedio de presentación de 35.5 años en 142 pacientes incluidos del Hospital General de México.⁵ En otro estudio publicado en 2016 se reporta una incidencia del 21.2% entre todos los tipos de cáncer del tracto genitorinario en México.⁶ En nuestro hospital, existe un reporte del 2005 al 2012, donde se reporta una incidencia del cáncer de testículo del 2.3% con una mediana de edad de 29 años.⁷

Factores de riesgo

La patogenia del cáncer de testículo tiene un fuerte componente ambiental, pero los factores de riesgo exógenos no están bien caracterizados. El factor de riesgo que se asocia de manera más constante con el cáncer de testículo es la criptorquidia aumenta el riesgo de cáncer de testículo casi cinco veces.⁸ Un metaanálisis de 2010 mostró que, además de la criptorquidia (razón de probabilidades [OR] 4.30, IC del 95%: 3.62–5.11), los factores más consistentemente relacionados con un mayor riesgo de cáncer testicular eran una hernia inguinal previa (1.3, 1.37–1.94), sangrado materno (1.33, 1.02–1.73), bajo peso al nacer (1.34, 1.08–1.67), edad gestacional corta (1.31, 1.07–1.59), número de hermanos (cuantos más hermanos, menor riesgo; 0.80, 0.69–0.94), y ser el primer

hijo nacido (1.08, 1.01–1.16) o un gemelo (1.22, 1.03–1.44).⁹ Otros factores asociados con el riesgo de tumores testiculares de células germinales en los metanálisis son la pubertad tardía (OR 0.81, IC del 95 % 0.73–0.89) y la estatura adulta alta (RR; 1.13, 1.07–1.19).¹⁰ Aproximadamente el 50 % de los pacientes en todo el mundo con cáncer testicular son diagnosticados con seminoma, y el otro ~50 % de los pacientes son diagnosticados con varios tipos de no seminomas o tumor germinal mixtos; las medianas de edad al diagnóstico para estos dos grupos son 37 años y 30 años, respectivamente. En el diagnóstico inicial, ~70 % de los pacientes tienen enfermedad en estadio I y alrededor de 30 % de los pacientes son diagnosticados con enfermedad metastásica. Debido a la recaída después del seguimiento de algunas personas con enfermedad en estadio I, aproximadamente el 50 % de los pacientes con cáncer de testículo recibirán tratamiento con quimioterapia. Sin embargo, la tasa de supervivencia general a los 5 años es en promedio 95 % y la tasa de supervivencia específica del cáncer a los 15 años para los pacientes inicialmente diagnosticados con enfermedad en estadio I es de 99 %.¹¹⁻¹³

Fisiopatología

Hablando sobre la histopatología de esta enfermedad, los tumores de células germinales (TCG) se caracterizan por anomalías cromosómicas frecuentes y bajas tasas de mutaciones somáticas. La amplificación del brazo cromosómico 12p, como la sobrerepresentación del isocromosoma 12p y del cromosoma 12p, es el sello genético más común que explica muchos tipos de tumor de células germinales testiculares (TCGT).^{14, 15} La expresión de KIT, el cual se describió por primera vez en 1991 y que es expresado en las células germinales primordiales, en la neoplasia germinal in situ y en los gonocitos fetales¹⁶ y la familia del gen RAS se han implicado repetidamente en diferentes tipos de tumores de células germinales.¹⁷ Se han detectado mutaciones activadoras de KIT en hasta el 25% de los seminomas, pero son muy raras en los tumores de células germinales no seminomatosos.^{18,19} Se ha demostrado que los tumores germinales testiculares tenían una tasa de mutación relativamente baja y mostraron un perfil relativamente homogéneo a pesar de sus características heterogéneas, respaldando la hipótesis que estos tumores comparten vías oncogénicas idénticas y la diferenciación ocurre posterior, esto explicaría la patología mixta observada en TCGT.²⁰ En la patogénesis testicular las células embrionarias pierden su

naturaleza totipotencial debido a la desmetilación del ADN, seguido de la remetilación y la meiosis. Existen tres tipos de TCGT. Específicamente, el primer paso en los tipo II es la poliploidización y en el tipo III es la aneuploidización, en ambos sigue un desbalance cromosómico y mutaciones somáticas raras. Los tumores tipo I, en su mayoría, ocurren antes de la pubertad y son teratomas o tumores del saco vitelino. Se cree que la célula embrionaria con un incompleto borrado de la genómica podría ser el precursor de este tumor y esto va de acuerdo que algunas células germinales son positivas para el marcador de células madre germinales, la proteína de unión a octámero 4 (OCT-4) pero negativo a los factores de transcripción SOX2 y CD30, el cual la ausencia de este último, está en línea con constitución diploide cromosomal de los teratomas tipo 1. Los tumores tipo II son el grupo histológico más variado. Son totipotenciales, lo que probablemente esté relacionado con su célula de origen común, neoplasia de células germinales in situ (NCGIS). EL NCGIS imitan a las células embrionarias germinales durante la migración de la parte proximal del saco vitelino hacia la cresta genital, que es el primer momento de la maduración convirtiendo en células germinales primordiales (CGP). Identificando el mecanismo subyacente de la maduración de los gonocitos a preespermatogonias en espermatogonias informará sobre los primeros pasos patogénicos de la NCGIS. Este se caracteriza por la expresión de micro ácido ribonucleico (MiARN), KIT, fosfatasa alcalina placentaria 1 (PLAP1), OCT-4 los cuales podrían servir como biomarcadores diagnósticos. El paso de las células embrionarias en CGP es caracterizado por el cambio de la expresión SOX 2 a SOX 17, el cual este último se expresa en los tumores seminomatosos. Las anomalías cromosómicas, como la poliploidización, con mutaciones genéticas en KIT, KRAS, TP53 tipo salvaje, llevan a los individuos a ser más susceptibles de desarrollar TCGT tipo II. Los TCGT tipo III son tumores espermatocíticos. Se desarrollan de los tumores espermatocíticos intratubulares y son benignos. Se han identificado varios biomarcadores histológicos y son: células XP-A complementarias de la proteína de reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN), p53, represores transcripcionales SSX2-4, OCT-4 y el antígeno de sarcoma (SAGE1). Tal igual estos tumores, presentan alteraciones en el cromosoma 9 y pérdidas y ganancias recurrentes en el cromosoma 20 y 7, respectivamente.⁸

Prevención, presentación clínica y diagnóstico

En general, no se recomienda el tamizaje para cáncer testicular debido a que su incidencia es baja y su supervivencia es alta. Una revisión sistemática hecha por U.S. Preventive Services Task Force en 2010 no encontraron ningún estudio, ya sea, prospectivo o retrospectivo que examinaran los beneficios del tamizaje del cáncer testicular en una población asintomática.²¹ La American Cancer Society no recomienda autoexamen ya que no es prevenible la mayoría de los casos de cáncer testicular.²²

Las características clínicas de esta enfermedad dependen del estadio en el que se presente el debut en el paciente. En etapas tempranas se puede detectar una masa escrotal palpable que puede ser dolorosa o no, inflamación escrotal, firmeza o pesadez escrotal o en otros casos pueden llegar asintomáticos.²³ En estadios avanzados o metastásicos pueden presentar signos como hemoptisis, caquexia, disnea, dolor torácico, pero la mayoría puede ser asintomático, en algunos casos el único signo puede ser la ginecomastia.²⁴

Para un adecuado abordaje diagnóstico debemos hacer un interrogatorio extenso, una exploración física completa, y ésta, debe incluir revisión del testículo afectado y el no afectado para comparación²³, en caso de sospechar de este diagnóstico en primer lugar se recomienda la ultrasonografía (USG) transescrotal,²⁵ el cual tiene una sensibilidad del 92 al 98% y especificidad del 95 al 99.8%²³. La USG sirve para 1. determinar si una masa es intra o extra testicular; 2. determinar el volumen y localización anatómica de la lesión testicular, 3. ser utilizado para caracterizar el testículo contralateral.²⁶ La tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis debe usarse para evaluar metástasis y enfermedad ganglionar.²³ Ésta fue evaluada en tres estudios sistemáticos encontrando una sensibilidad de 100% (rango 95-100%), especificidad del 93% (rango 89-97%), valor predictivo positivo (VPP) 68% (rango 25-84%), valor predictivo negativo (VPN) 100% (rango 99-100%), y exactitud del 100% (rango 93-97%).²⁷ En casos como pacientes con tumores germinales mixtos, con múltiples metástasis pulmonares y pobre riesgo de acuerdo a la escala del International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG), con hormona gonadotropina corionica con valores arriba de 5000UI/L o síntomas clínicos presentes se recomienda realizar una tomografía axial computarizada de cráneo.²⁸ La resonancia magnética no está indicada de forma rutinaria. Si la TAC está contraindicada debido a una alergia a los medios de contraste a base de yodo, se puede realizar una TAC sin contraste para evaluar el

tamaño de los ganglios.²⁶ La tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) sólo está indicada en paciente con tumor germinal tipo seminoma con masas residuales postquimioterapia mayor a 3cm en su diametro mayor.²⁹ Los marcadores tumorales son muy importantes tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de esta enfermedad, se tienen que obtener sus valores prequirúrgicos y postquirúrgicos. Estos son: alfafetoproteína (AFP), lactato deshidrogenasa (DHL) y hormona gonaotropina coriónica subunidad beta (β -HGC). Generalmente, la elevación de cualquiera de estos marcadores se puede presentar hasta en un 60% al momento del diagnóstico y en un 72 a 93% en aquellos con un estadio clínico II.^{30, 31} En los tumores germinales mixtos se puede presentar una elevación de AFP y/o β -HGC hasta en un 90% al diagnóstico. Estos tienen sus limitaciones en términos de sensibilidad, ya que valores normales no descartan la enfermedad. La utilidad de la DHL es limitada, en algunos casos su elevación es proporcional al volumen tumoral.³⁰ Los marcadores tumorales postorquiectomía sirven para una adecuada estadificación y pronóstico. La vida media de la AFP es de 5 a 7 días y de la β -HGC es de 3 días, éstas pueden tomar semanas hasta la normalización.^{31, 32} Es esperado que posterior a la orquiectomía los valores regresen a la normalidad, sin embargo, los valores elevados nos indican de enfermedad a distancia y en este contexto la estratificación es basada en los niveles de los marcadores tumorales séricos inmediatamente antes del inicio de la quimioterapia (QT).³¹ A la recurrencia, solo un cuarto de los pacientes presentan elevación de AFP y β -HGC, la DHL puede permanecer persistentemente elevada en 30% de los pacientes a pesar de haber alcanzado la curación.³³

Tratamiento primario

La orquiectomía radical inguinal es el tratamiento inicial para la mayoría de los pacientes con masas inguinales que es sospechosa para malignidad en el ultrasonido.³⁴ Cuando el ultrasonido muestra una anomalía ambigua que puede ser sugestiva de malignidad, se sugiere la realización de una biopsia.³⁵ La cirugía conservadora de testículos se puede ofertar para poder preservar la fertilidad y la función hormonal.³⁶ Sin embargo, cuando el resultado de patología es de malignidad las tasas de recurrencia son del 8%.^{34, 37} La prótesis testicular debe ser ofrecida a todos los pacientes que serán sometidas a orquiectomía uni o bilateral.³⁸

Examinación patológica

La examinación tiene que ser con base en lo estipulado por la International Society of Urological Pathology (ISUP) y describir las características macroscópicas: indicar orquidectomía radical o parcial, lado, tamaño de los testículos, número de tumores y características macroscópicas del epidídimo, longitud del cordón y túnica vaginal y las características microscópicas y diagnóstico: tipos histológicos especificando los componentes individuales y estimar la cantidad como porcentaje.³⁹ Presencia o ausencia de vasos linfáticos peritumorales y/o invasión de vasos sanguíneos, de GCNIS en parénquima no tumoral.⁴⁰ Y la categoría pT según TNM 2016 en un seminoma multifocal se debe usar el nódulo más grande para determinar la categoría pT.⁴¹

PRONÓSTICO

Factores riesgo para recurrencia metastásica en estadio clínico I. Dos revisiones sistemáticas han evaluado el valor pronóstico de tamaño tumoral e invasión a la rete testis en seminoma^{42, 43}, sin embargo, los ensayos que se incluyeron estas revisiones son de baja calidad metodológica y el nivel de evidencia es muy bajo para recomendar tratamiento adyuvante con base en estos dos factores. En el caso de tumores no seminomatosos la invasión del tumor primario a los vasos sanguíneos o linfáticos (ILV) es el predictor individual más confiable de enfermedad metastásica oculta. El riesgo de recaída a los cinco años con ILV es del 50 % frente al 15 % sin ILV.^{40, 44, 45}

ESTADIFICACIÓN

La estadificación de los TCG testiculares se basa en la determinación de la extensión de la enfermedad y la evaluación de los niveles de marcadores tumorales séricos posteriores a la orquiectomía.⁴⁶ Se recomienda la clasificación Tumour, Node, Metastasis (TNM) de 2016 de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) para evaluar la extensión anatómica de la enfermedad.⁴¹ Cuadro 1 y 2. También existe una clasificación de riesgo para enfermedad avanzada, que se puede observar en el cuadro 3.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TEMPRANA

Tumores de células germinales estadio clínico (EC) I.

Neoplasia de células germinales “in situ (NCGIS)

Se debe ofrecer radioterapia (RT) local (18-20 Grays (Gy) en fracciones de 2 Gy) en el caso de un testículo solitario. Cuando se diagnostica NCGIS y el testículo contralateral está sano, las opciones de manejo son la orquiectomía o la observación estrecha, debido a que el riesgo de presentar cáncer testicular a 5 años es del 50%.⁴⁷

Seminoma EC I

Aproximadamente el 80% de los pacientes con seminoma con EC I, cuentan con una tasa de supervivencia de aproximadamente 99 % que es independiente de la estrategia elegida. Es por esto que se prefiere la vigilancia activa.⁴⁸ En algunos casos, cuando no se puede ofertar vigilancia activa, un ciclo de carboplatino área bajo la curva (AUC) de 7 o en pacientes con riesgo alto de recurrencia como los factores de riesgo como tamaño tumoral e invasión a la rete testis.⁵⁰ Aproximadamente el 15-30% de los pacientes con riesgo alto presentan recurrencia.⁴⁹

No seminoma EC I

En este estadio estos tumores tienen una tasa de supervivencia del 98-100% y se caracteriza por la presencia o no de la ILV. Bajo riesgo con una tasa de recurrencia del 12% y alto riesgo con una tasa de recurrencia del 40-50%.¹¹ Los pacientes con riesgo histológico bajo se recomienda vigilancia, sin embargo, en pacientes que no se puede realizar la vigilancia, se recomienda adyuvancia con un ciclo del esquema bleomicina, etopósido, cisplatino (BEP) o disección de ganglios linfáticos retroperitoneales con conservación de nervios (RPLND, por sus siglas en inglés).⁵¹ Los pacientes de riesgo alto tienen un tasa de recurrencia del 40-50%.¹¹ Pacientes con ILV presente son candidatos a un ciclo del esquema BEP. La tasa de recurrencia posterior a este ciclo es del menos del 5%^{50,52}.

TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES METÁSTASICOS

EC I con marcadores tumorales séricos elevados.

Si los marcadores tumorales posterior a la cirugía se elevan o permanecen elevados, se debe realizar un USG testicular o un estudio de imagen (TAC, RM) el cual debe incluir partes extraabdominales para descartar tumor.⁵³ El tratamiento debe ser como el de un tumor no seminoma EC IIA/B de buen pronóstico.²⁶

Seminoma EC IIA/B

Históricamente, el seminoma en este estadio ha sido tratado con RT, con tasa de recurrencia de 9 a 24%.⁵⁴ Las tasas de recurrencia en EC IIA y EC IIB son de 92 y 90%, respectivamente.²⁶ Sin embargo, actualmente el tratamiento es la quimioterapia (QT) con el esquema BEP por 3 ciclos o el esquema etopósido, cisplatino (EP) por 4 ciclos.⁵⁵ Un meta-análisis demostró que, aparentemente, la QT y la RT son similares en ambos EC.⁵⁶

No seminoma EC IIA/B

En el estadio clínico IIA sin elevación de marcadores tumorales se recomienda la RPLND con conservación de nervios en un centro especializado y con experiencia quirúrgica. Posterior a la RPLND y el estadio patológico es I no se necesita más tratamiento²⁶. Cuando el estadio patológico es II la recurrencia a nivel de retroperitoneo o visceral ocurre en un 30% por lo que ellos si requieren tratamiento adyuvante con BEP máximo dos ciclos.⁵⁷

Estadios IIC y III

Seminoma de buen riesgo y riesgo intermedio

Basados en la evidencia del estudio French Groupe d'Etude des Tumeurs Genito-Urinaires (GETUG) S99 el esquema EP por 4 ciclos resulta en curación en la mayoría de los pacientes con buen riesgo. Por lo que el esquema ideal para este EC es EP por 4 ciclos o BEP por 3 ciclos.^{58, 59} Para pacientes con riesgo intermedio el esquema de preferencia es BEP por 4 ciclos de tratamiento. Si hay contraindicaciones contra la bleomicina, se recomiendan cuatro ciclos etopósido, ifosfamida y cisplatino (VIP)^{58, 59}

Tumores no seminomatoso de buen riesgo, riesgo intermedio y pobre riesgo

El esquema de preferencia en este EC es BEP por 3 ciclos³¹ Dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) avalan la superioridad de BEP contra otros esquemas, encontrando tasa de curación en un 80%. Veáse cuadro 4.^{55, 60} Los tumores de riesgo intermedio tienen un tasa de curación del 89%.⁶¹ La evidencia actual en este EC recomienda el esquema BEP por 4 ciclos como estándar de tratamiento.⁶² Hablando de los tumores no seminomatosos de riesgo pobre, estos pacientes es el esquema BEP por 4 ciclos con una tasa de supervivencia libre de progresión de 5 años del 67%.⁶¹ Otra alternativa son 4 ciclos de VIP con similar eficacia pero con mayor toxicidad.⁶³ En caso de tener un paciente con mal estado funcional o actividad hepática de más del 50% valorar dosis reducidas de acuerdo a dos estudios pequeños lo cual podría reducir la mortalidad sin comprometer los resultados a largo plazo.^{64, 65}

Manejo postquimioterapia en los tumores no seminomatosos

Si el paciente presenta ganglios linfáticos mayor de 1cm en su diámetro axial, debe someterse a RPLND.⁶⁶ Paciente con resección completa con resultado de patología con teratoma o tejido fibroso, o resección completa con <10% de tumor viable no requieren más tratamiento o si presentan >10% de tumor viable o resección incompleta deberían recibir 2 ciclos de esquema adyuvante.⁶⁷ Es importante mencionar que sólo del 6 al 10% de las masas residuales contienen cáncer activo, 50% tiene teratoma postpuberal y 40% tejido necrótico.⁶⁹ Si se presenta un tumor residual de <1cm se puede optar por vigilancia activa con un riesgo de recurrencia del 6 al 9%.^{70, 71}

TRATAMIENTO DE RESCATE SISTÉMICO PARA LA RECAÍDA O LA ENFERMEDAD REFRACTARIA.

Posterior al tratamiento con QT a base de cisplatino el cual aproximadamente el 50% de los pacientes presentará una progresión, los regímenes de elección son 4 ciclos de de un esquema de dos drogas a base de cisplatino e ifosfamida más una tercera, ya sea vinblastina (VeIP), paclitaxel (TIP) o gemcitabine (GIP), no existen estudios que los comparen y por su alto potencial para causar toxicidad hematológica se recomienda el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G)²⁶. Veáse cuadro 5. Los resultados de estos esquemas fueron: TIP, con respuesta completa durable del 63% y una supervivencia libre de progresión a 2 años del 65%⁷⁸. El esquema VeIP con respuesta completa del 21%, tasa libre de enfermedad del 36%, duración de la remisión

de 34 meses y una supervivencia media de 12.7 meses y 15.2% de los pacientes libres de enfermedad a dos años⁷⁹ Y el esquema GIP demostró una respuesta favorable en un 78% y respuesta completa en un 20%, con una mediana de seguimiento la tasa de supervivencia global a 2 años fue 73% y una SLP continua del 51%⁸⁰.

Un análisis retróspectivo del Grupo Internacional de Estudio de Factores Pronósticos (IPFSG, por sus siglas en inglés) evaluó el riesgo de recurrencia en pacientes los cuales recibieron QT por al menos 3 ciclos con base en cisplatino o dosis altas de carboplatino y encontraron 7 variables pronosticas independientes para progresión²⁶. (Veáse cuadro 6 y 7). Las tasas de supervivencia superiores después de altas dosis de QT en comparación con la dosis estándar de QT demostraron un beneficio de supervivencia del 10% en casi todos los subgrupos de pronóstico.⁷² Sin embargo, un ensayo aleatorizado de intensificación con un ciclo único de altas dosis de QT después de la respuesta a tres ciclos de VIP versus cuatro ciclos de VIP no confirmó una ventaja de supervivencia.⁷³ Por lo que se desarrolla el estudio TIGER que aleatoriza a los pacientes con recaídas de primera línea a cuatro ciclos de TIP o un curso de paclitaxel-ifosfamida seguido de tres ciclos de altas dosis de QT, actualmente se encuentra en desarrollo. Hasta lograr resultados, podríamos decir que las altas dosis de QT son potencialmente superior a la QT convencional, por lo que aún no se puede recomendar como terapia inicial.²⁶

El estudio de Fujiwara, et al, el cual fue un estudio retrospectivo de 16 pacientes el cual evaluó el esquema paclitaxel, gemcitabina y cisplatino a pacientes como línea de rescate posterior de haber recibido el esquema VIP por 4 ciclos. Las dosis de tratamiento fueron paclitaxel a 80mg/m², gemcitabina 800 mg/m² y cisplatino 50 mg/m² los días 1 y 8, cada 3 semanas, donde la media de ciclos fue de 4 con un rango de 3 a 7. En el análisis final se incluyeron 16 pacientes, de los cuales seis pacientes recibieron TGP por enfermedades resistentes, reducción incompleta del marcador tumoral sérico y múltiples lesiones metastásicas aparentemente irsecables, pero fueron excluidos para el análisis eficacia pero incluidos en el de toxicidad. Los 10 pacientes que se incluyeron tenían una media de edad de 34 años, con un media de tiempo de recurrencia posterior a VIP de 6.5 meses. Hablando de resultados 8 de los 10 pacientes alcanzaron respuestas completa o respuesta parcial con marcadores tumorales negativos. 5 de estos requirieron cirugía posterior a la QT para los ganglios linfáticos retroperitoneales (n=1) y los pulmones

(n=4). La mediana de seguimiento fue de 71 meses, y la SLP a 5 años fue del 70% y SG a 5 años del 100%. En cuanto a las toxicidades según CTCAE, se produjo toxicidad hematológica de grado 3/4 en todos los pacientes, pero ninguno desarrolló infecciones incontrolables o hemorragia potencialmente mortal. 15 (94%) de los 16 pacientes desarrollaron neutropenia >3 y fueron tratados con FEC-G. 12 (75%) de 16 pacientes desarrollaron trombocitopenia grado 4 y requirieron transfusiones de plaquetas. Un paciente desarrolló toxicidades hepáticas y renales de grado 4 debido a la sepsis.⁷⁴

SEGUNDA RECAÍDA

No se han reportado ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con segunda recaída. Para pacientes que han recibidos dos líneas de tratamiento con QT convencional se debe usar QT de dosis alta con apoyo de células madre autólogas. Aunque con esto, la tasa de curación es del 20% al 25%.⁷⁵ Cuando la progresión es en las primeras 4 a 8 semanas posterior al tratamiento se considera que es refractario al cisplatino. La combinación de gemcitabina más oxaliplatino o el triplete de gemcitabina, oxaliplatino y paclitaxel nos otorgan tasas de respuesta del 25 al 45%. En este estudio se registraron ocho respuestas completas (10.7%), 29 respuestas parciales con marcadores normales (Rpm-, 38.7%) y 13 casos de respuesta incompleta/enfermedad estable, para una tasa de respuesta mayor RC + Rpm- del 49%. La SLP a 2 años fue del 14.8 % (IC del 95 %, 8.5-25.8%), mientras que la SG a los 2 años fue del 29.5 % (IC del 95 %, 20.3-42,7 %). La SG a cinco años en pacientes sin evidencia de enfermedad fue del 60.3 % (IC del 95 %, 42.2-86,2%), y la mediana de la SG entre pacientes con y sin evidencia de enfermedad fue significativamente diferente 71 (IQR 14-116) vs 12.5 (IQR, 8-19) meses con un análisis de 6 meses, p = 0,0019). Existe un estudio retrospectivo del 2009 por Nicolai, et al, con 22 pacientes donde el seguimiento se actualizó en agosto de 2007. No hubo muertes por toxicidad y solo un paciente requirió suspensión de la terapia por toxicidad. Hubo trombocitopenia de grado 3-4 como neutropenia en 15 pacientes (68%) y anemia en nueve (41%). Hubo remisiones parciales en ocho (36%) pacientes. Cuatro (18%) pacientes son sobrevivientes a largo plazo a más de 80, 81, 94 y 99 meses. La mediana (rango) de supervivencia global de toda la serie fue de 13.5 (1-99) meses.⁷⁶

Hasta la fecha no hay pruebas suficientes para determinar si la quimioterapia a dosis convencionales o a altas dosis producen resultados superiores como quimioterapia de

rescate inicial. Por lo tanto, cualquiera de éstas son opciones aceptables para la quimioterapia de rescate inicial⁴⁹. La principal limitación de la quimioterapia de primera línea, ya sea, con el esquema BEP o VIP ha sido la falta de una quimioterapia de rescate de segunda línea establecida en ensayos fase 3. En el caso de la terapia BEP estándar de primera línea, el régimen TIP (paclitaxel, ifosfamida, cisplatino) que se usa ampliamente como régimen de segunda línea, basados en el estudio clínico de fase 1/2 (n = 46), 29 pacientes (63 %) experimentaron una supervivencia libre de enfermedad en una mediana de seguimiento de 6 años⁷⁸ Existen otras opciones de tratamiento como con esquemas ya mencionados, a dosis convencionales o incluso el trasplante autólogo con altas dosis de quimioterapia. En general, posterior a la primera línea de rescate la National Cancer Comprehensive Network (NCCN) y ESMO hace referencia en incluir pacientes en ensayos clínicos debido a la ausencia de un estándar de tratamiento, por lo que se necesita mejor evidencia para poder establecer un tratamiento adecuado en estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tumores de células germinales testiculares son sensibles a la quimioterapia basada en platino y los pacientes tienen altas tasas de curación incluso con enfermedad metastásica. Aunque la mayoría de los TCG testiculares metastásicos se curan con quimioterapia, entre el 20 % y el 30 % de los pacientes recaerán después de la quimioterapia de primera línea y requerirán estrategias de tratamiento adicionales. Al momento de la realización de este protocolo y a nuestro conocimiento solo se cuenta con un estudio publicado el año pasado donde se documenta el uso de TGP en segunda línea posterior al esquema VIP y ninguno posterior a los esquemas BEP o TIP. Actualmente uno de los ensayos que se encuentra en fase de reclutamiento es el TIGER, que tiene como objetivo determinar el mejor tratamiento en segunda línea comparando altas dosis de quimioterapia contra dosis convencionales. Los tratamientos de segunda línea de acuerdo a las guías europeas y norteamericanas son a base de ifosfamida más un agente platinado, sin embargo, aún no hay un estándar de tratamiento. Por lo tanto, hay resultados discordantes de grandes series retrospectivas y múltiples series pequeñas. Además, la práctica estándar en todo el mundo difiere sustancialmente. Es por esto que a través de este protocolo se pretende aumentar la evidencia a favor del esquema TGP como una segunda línea de rescate.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la supervivencia libre de progresión a 3 años en los pacientes con cáncer testicular tratados con el régimen TGP en segunda línea de tratamiento?

JUSTIFICACION

En nuestra institución se siguen las guías norteamericanas y europeas de acuerdo al manejo del cáncer testicular posterior a la primera línea de rescate con base en los esquemas TIP, o el esquema VeIP. Se ha informado que el régimen TGP tiene una SLP del 70% y SG a 5 años del 100% y un perfil de seguridad aceptable con el uso de FEC-G para pacientes con tumor de células germinales metastásico tratados previamente con quimioterapia de primera línea. Las razones por las cuales se podría escoger el esquema TGP como segunda línea serían: su aparente superioridad contra TIP, su actividad sinérgica de estos tres agentes se ha demostrado in vivo e in vitro en estos tumores⁷⁴, al igual que este esquema ya se ha informado como una quimioterapia de rescate de tercera línea o más⁷⁶ y por último el poder aplicar 3 días menos de quimioterapia haría de este esquema, una mejor opción, debido a que podría reducir costos relacionados a la infusión del tratamiento. Nuestro hospital es una unidad de referencia en el tratamiento del cáncer testicular por lo que es factible obtener la información necesaria para la realización de este protocolo. Se decide que la supervivencia libre de progresión en este protocolo será de 3 años, debido a que este esquema se empezó a utilizar en el año 2018, motivo por el cual no se puede establecer un periodo más largo de seguimiento. Sin embargo, se pretende realizar actualizaciones del estudio de SLP y SG a 5, 10 y 15 años.

OBJETIVO PRINCIPAL

Examinar sobrevida libre de progresión a 3 años en pacientes con tumor germinal mixto metastásico que fueron tratados con el esquema TGP como segunda línea de rescate en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI) durante el periodo del primero de marzo del 2018 al 31 de agosto del 2021.

HIPOTESIS

La supervivencia libre de progresión a 3 años en los pacientes con cáncer testicular tratados con el esquema TGP en segunda línea de tratamiento será del 70%.

OBJETIVO SECUNDARIOS

- Determinar la media de edad, sitio primario, sitios de metástasis, clasificación IGCCCG y clasificación IGCCCG-2 en los pacientes.
- Determinar el tipo de respuesta por imagen de acuerdo a criterios RECIST 1.1 y bioquímica al tratamiento con quimioterapia.
- Determinar la supervivencia libre de enfermedad a 3 años
- Determinar la supervivencia libre de enfermedad por subgrupos de acuerdo a la clasificación de IGCCCG-2.
- Describir las toxicidades más comunes asociadas al esquema TGP.

LUGAR Y TEMPORALIDAD DEL ESTUDIO.

Pacientes atendidos en el Depto. de Oncología Médica de la Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital De Oncología Del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido entre el 1 de marzo del 2018 al 31 de agosto del 2021.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO: Observacional, Longitudinal, Analítico, Retrospectivo

Se recabaron los datos del expediente clínico físico y electrónico. Se obtuvo el seguimiento de forma mensual de acuerdo con notas del expediente clínico. Aquellos que se encuentren sin notas recientes, se revisó en el área de ARIMAC.

UNIVERSO DE ESTUDIO

- Pacientes con diagnóstico de cáncer testicular pertenecientes al Hospital de Oncología CMN SXXI en tratamiento de 2ª línea con el esquema TGP
- Periodo de estudio: 1º marzo del 2018 al 31 de agosto del 2021
- Lugar de estudio: Ciudad de México, México

TIPO DE MUESTREO

- Casos consecutivos

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer testicular mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer testicular con cualquier sitio primario.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer testicular de histología no seminoma.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer testicular que hayan recibido el esquema BEP, EP o VIP como primera línea de rescate.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer testicular que reciban el esquema TGP al menos 1 ciclo de tratamiento para valorar toxicidad y supervivencia libre de progresión.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que hayan recibido el esquema TGP como adyuvancia o consolidación posterior a una resección quirúrgica.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable independiente	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Nivel de Medición	Unidad de medición
Demográficos					
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo desde su nacimiento	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Cuantitativa	Razón	Años
Variables dependientes					
Fecha de inicio de tratamiento de la primera línea.	Indicación de tiempo en que se inicia el tratamiento.	Se tomará el dato del expediente clínico	Cuantitativa discreta	Intervalo	Día
Fecha de final de tratamiento de la primera línea	Indicación de tiempo en que concluye la administración del tratamiento.	Se tomará el dato del expediente clínico	Cuantitativa discreta	Intervalo	Día
Fecha de progresión de la enfermedad primera línea	Indicación de tiempo en que existe progresión de la enfermedad por criterios	Se tomará el dato del expediente clínico	Cuantitativa	Intervalo	Día

	RECIST 1.1.				
Fecha de inicio de tratamiento de la segunda línea.	Indicación de tiempo en que se inicia el tratamiento.	Se tomará el dato del expediente clínico	Cuantitativa discreta	Intervalo	Día
Fecha de final de tratamiento de la segunda línea	Indicación de tiempo en que concluye la administración del tratamiento.	Se tomará el dato del expediente clínico	Cuantitativa discreta	Intervalo	Día
Fecha de progresión de la enfermedad segunda línea	Indicación de tiempo en que existe progresión de la enfermedad por criterios RECIST 1.1.	Se tomará el dato del expediente clínico	Cuantitativa	Intervalo	Día
Supervivencia libre de progresión	Intervalo entre el inicio del tratamiento a la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa.	Se tomará el dato del expediente clínico	Cuantitativa	Continua	Días
Criterios de RECIST 1.1	Disminución o aumento en el tamaño o número de las lesiones medibles por acción del tratamiento	Evaluación por imagen mediante tomografía axial computarizada realizada a los 4 meses a partir de la primera dosificación para evaluar respuesta tumoral de acuerdo con RECIST 1.1	Cualitativa	Nominal	<p>1.- Respuesta Completa: desaparición de todas las lesiones medibles.</p> <p>2.- Progresión: incremento en más del 20% del tamaño de las lesiones o aparición de nuevas.</p> <p>3.-Resp Parcial: Disminución en más del 30% del tamaño de las lesiones medibles.</p> <p>4.-Enfermedad Estable: sin incremento o disminución en el tamaño de las lesiones no se puede clasificar como respuesta completa o parcial.</p>
IGCCCG	Sistema de factores de riesgo de pronóstico para GCT metastásico basado en la identificación de factores adversos clínicamente independientes	Sistema de factores de riesgo de pronóstico para GCT metastásico basado en la identificación de factores adversos clínicamente independientes	Cualitativa	Ordinal	Buen riesgo, riesgo intermedio, pobre riesgo
IGCCCG-2	Sistema de factores de riesgo de pronóstico para	Sistema de factores de riesgo de pronóstico	Cualitativa	Ordinal	Muy bajo riesgo, bajo riesgo, riesgo intermedio, riesgo alto y muy alto

	GCT metastásico basado en la identificación de factores adversos clínicamente independientes posterior a primera línea con platino	para GCT metastásico basado en la identificación de factores adversos clínicamente independientes posterior a primera línea con platino			riesgo
Estado funcional por escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	Medición de la forma en que el paciente puede llevar a cabo las tareas habituales y las actividades diarias.	Se tomará el dato del expediente clínico	Cualitativa	Ordinal	0, 1, 2, 3, 4
Sitio de metástasis	Lugar de diseminación de células cancerosas desde el lugar donde se formó el cáncer por primera vez hasta otra parte del cuerpo	Se tomará el dato del expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Ganglionar, pulmonar, hepática, cerebral, otra
Esquema de primera línea	Esquema de quimioterapia recibida en la primera línea de rescate	Se tomará el dato del expediente clínico	Cualitativa	Nominal	TIP VIP BEP EP
Causa de discontinuación del tratamiento	Motivo por el cual se suspende el esquema TGP	Se tomar el dato del expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Progresión Toxicidad
Descontinuación del tratamiento	Punto en el tiempo en el que se suspende el tratamiento	Se tomar el dato del expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Día (fecha)
Reducción de dosis	Porcentaje de pacientes necesitaron ajuste de dosis por cualquier motivo	Se tomar el dato del expediente clínico	Cuantitativa	Continua	Por ciento
AFP	Glicoproteína que normalmente se produce durante la gestación por el hígado fetal y el saco vitelino	Se tomará el dato del expediente clínico	Cuantitativa	Continua	0-7ng/mL
LDH	Proteína enzimática que actúa sobre piruvatos y	Se tomará el dato del expediente clínico	Cuantitativa	Continua	135-250UI/L

	lactatos con una interconversión del dinucleótido de adenina-nicotinamida (DAN), así como de su forma reducida.				
β-HGC	Es parte de la familia de hormonas glicoproteicas, junto con la hormona luteinizante (LH), la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona estimulante de la tiroides	Se tomará el dato del expediente clínico	Cuantitativa	Continua	5-10mUI/L
Toxicidad					
Neutropenia	Hallazgo basado en resultados de laboratorio que indica una disminución en el número de neutrófilos en una muestra de sangre.	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada siguiente ciclo.	Cualitativa	Ordinal	Grados 1 a 4 Grado 1 <1500 células/mm ³ Grado 2 1000- <1500 células/mm ³ Grado 3 500- <1000 células/mm ³ Grado 4 <500 células/mm ³
Trombocitopenia	Hallazgo basado en resultados de laboratorio que indica un decremento en el número de plaquetas en una muestra de sangre.	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada siguiente ciclo.	Cualitativa	Ordinal	Grados 1 a 4 Grado 1 <75,000/mm ³ Grado 2 <75000-50000 /mm ³ Grado 3 <50,000-25,000/mm ³ Grado 4 <25,000/mm ³
Anemia	Desorden caracterizado por la reducción en la cifra de hemoglobina en 100 ml de sangre. Menor a 13 g/dl en hombres y menor a 12 g/dl en mujeres.	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada siguiente ciclo.	Cualitativa	Ordinal	Grados 1 a 5 Grado 1 <10 g/dl Grado 2 8-10 g/dl Grado 3 < 8 g/dl Grado 4 consecuencias potencialmente mortales, indicación de intervención urgente.

					Grado 5 muerte
Nausea	Sensación desagradable de estar a punto de vomitar, puede ocurrir sola o puede acompañar al vómito (la expulsión forzada del contenido gástrico), dispepsia u otros síntomas gastrointestinales	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada siguiente ciclo.	Cualitativa	Ordinal	Grado 1 a 3 Grado 1. Pérdida de apetito sin alteración en los hábitos alimenticios. Grado 2. Disminución de la alimentación sin pérdida de peso significativa, deshidratación o malnutrición. Grado 3. Calorías orales o ingreso líquidos inadecuados o necesidad a alimentación por nutrición parenteral, sonda de alimentación o indicación de ingreso a hospital
Diarrea	Desorden caracterizado por un incremento en la frecuencia y/o disminución de la consistencia de las heces.	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada siguiente ciclo.	Cualitativa	Ordinal	Grados 1 a 5 Grado 1. Hasta 3 evacuaciones por día sobre lo basal, incremento leve en el gasto de la estoma comparado al basal. Grado 2. 4 a 6 evacuaciones por día sobre lo basal, incremento moderado del gasto de la estoma
Neuropatía sensorial periférica	Desorden caracterizado por el daño o la disfunción de los nervios sensoriales periféricos	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada siguiente ciclo	Cualitativa	Ordinal	Grado 1 a 4. Grado 1. Asintomático Grado 2. Síntomas moderados; limita las actividades diarias de la vida instrumentales. Grado 3. Síntomas severos, limita actividades diarias

					de la vida básicas Grado 4. Consecuencias que amenazan la vida, intervención urgente indicada
Lesión renal aguda	Desorden caracterizado por la pérdida aguda de la función renal (2 semanas) y se clasifica como prerrenal, renal y postrenal.	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada siguiente ciclo	Cualitativa	Ordinal	Grado 3 a 5. Grado 3. Ingreso hospitalario. Grado 4. Consecuencias que amenazan la vida; indicación de diálisis. Grado 5. Muerte.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de los pacientes se recolectaron en una hoja de cálculo de Excel 2017, posteriormente, se sometieron a una revisión de control de calidad para evaluar errores de captura. Con la base de datos verificada, se exportó al paquete estadístico STATA versión 14, donde se realizarán todos los análisis posteriores.

Se realizó un análisis descriptivo para caracterizar a la población de estudio para variables cuantitativas se determinaron medidas de tendencia central y dispersión (media, mediana, desviación estándar y rango intercuartil), para variables categóricas se expresaron frecuencias absolutas y porcentajes.

Las frecuencias de toxicidades a evaluar se presentaron en porcentaje de acuerdo con las categorías mencionadas.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizó una hoja de recolección de datos en donde se incluirán la respuesta a las variables que utilizaron en este protocolo de investigación, en la cual se obtuvo la información por revisión de expedientes clínicos electrónicos y físicos de los pacientes del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Ver Anexo 2.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo se realiza con la normativa de la ley general de salud vigente en México y tomando en cuenta con los principios éticos del informe Belmont los cuales son: respeto por las personas, beneficencia y justicia, y la declaración de Helsinki, el presente estudio evaluara expedientes médicos por lo que no requiere carta de consentimiento informado, sin embargo se someterá a la evaluación del comité de investigación y ética en investigación de la Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital De Oncología Del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Los datos recabados se mantendrán en confidencialidad. Es un estudio sin riesgo, según la Ley General de Salud como se refiere en el Artículo 17, categoría I: “investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos 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”⁸¹.

Por ser un estudio retrospectivo, no existen riesgos para la población estudiada, debido a que no se realiza ninguna intervención y los beneficios serán reflejados en pacientes futuros por el conocimiento que se obtenga con esta investigación. De esta forma se considera que el beneficio potencial es mayor que el riesgo.

El equipo de investigación se compromete a no publicar datos personales por ningún medio y a no revelar la identidad de sujetos de investigación bajo ninguna circunstancia y en ninguna publicación científica, sea por escrito, digital o conferencia que surja del presente estudio. Con respecto al manejo de la información recabada, se identificará a los pacientes en la hoja de recolección de datos y en la base de datos para el análisis estadístico, únicamente con las iniciales del paciente y un número de folio, los cuales en una segunda lista, en archivo de Excel estarán ligados al Numero de Seguridad Social, esta segunda lista, permanecerá en poder exclusivamente del investigador principal. La base de datos será guardada en una memoria usb protegida con contraseña la cual únicamente conocerán los investigadores, la memoria usb será guardada bajo llave en poder del investigador principal.

INFORMES DE LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS A LOS PARTICIPANTES

Los participantes e investigadores participantes del estudio serán informados de los resultados finales.

DECLARACIÓN DE NO CONFLICTO DE INTERESES

Los investigadores que participaran en el proyecto de investigación procedieron con imparcialidad y objetividad, y declararon no tener alguna relación lucrativa o conflicto de intereses.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Para este protocolo fueron necesarios la revisión de expediente clínico electrónico, sistema de informática de la unidad hospitalaria, equipo de cómputo de escritorio y portátil, teclado y mouse. Respecto al financiamiento, cabe destacar que este protocolo no requirió de ningún recurso económico. La realización del protocolo fue factible, debido a que en el hospital contamos con los pacientes, la información de los expedientes clínicos y el tiempo necesario para llevar a cabo la generación del conocimiento al cual se quiere llegar. Los recursos humanos serán: Asesor Clínico: Dra. Gloria Martínez Martínez Médico Adscrito de Oncología Médica del Hospital de Oncología, Dra. Ana Elena Martin Aguilar, Médico Adscrito de Oncología Médica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Presenta: Dr. Irving Alejandro Urtecho Moguel, Oncología Médica.

Consentimiento informado. Debido a que es un estudio retrospectivo, no se requiere de consentimiento informado.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDAD

Actividad	Diciembre 2021	Enero 2022	Marzo 2022	Abril 2021	Mayo 2022	Junio 2022	Julio 2022	Agosto 2022	Septiem 2022	Octubre 2022
Elaboración del protocolo										
Registro del protocolo ante el Comité de investigación										
Recolección de la información posterior a aprobación										
Captura de los datos Posterior a aprobación										
Análisis de datos										
Interpretación de resultados										
Formulación de reporte										
Redacción de artículo científico										

RESULTADOS

Se realizó un estudio de investigación en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, diseñado y estructurada por el departamento de Oncología con el objetivo de examinar la sobrevida libre de progresión en pacientes con tumor germinal mixto metastásico que fueron tratados con esquema TGP como segunda línea de rescate, una vez recolectada la información pertinente, a continuación, se realiza un informe detallado de los resultados obtenidos.

Se evaluaron N=19 pacientes con una meda de edad de 28.73 años (+/- 8.72) siendo la edad máxima de 48 años y la mínima de 17 años, así mismo se informa que el valor medio de la Alfa-Fetoproteína (AFP) fue de 585.20 ng/mL (+/- 1545.30) y el valor medio de la Lactato Deshidrogenasa en estos pacientes fue de 304.68 UI/L (+/- 341.84) (Tabla 1).

Con respecto a la cantidad de ciclos de tratamiento que recibieron los pacientes en el 31.6% (n=6) recibieron 1 ciclo, el 15.8% (n=3) recibieron 2 ciclos, el 10.5% (n=2) recibieron 3 ciclos, el 36.8% (n=7) recibieron 4 ciclos solo el 5.3% (n=1) recibió 7 ciclos (Tabla 2) (Gráfico 1).

Sobre el sitio primario de hallazgo se reporta que en el 84.2% (n=16) correspondió al testículo, en el 10.5% (n=2) correspondió al mediastino y en el 5.3% (n=1) correspondió al retroperitoneo (Tabla 3) (Gráfico 2).

De acuerdo con los datos por Imagen, en el 21.1% (n=4) la enfermedad se mantuvo estable, en el 21.1% (n=4) hubo progresión de la enfermedad, en el 26.3% (n=5) existió una respuesta parcial al tratamiento, en el 5.3% (n=1) existió una respuesta completa al tratamiento, así mismo se informa que en el 26.3% (n=5) hubo perdida del seguimiento (Tabla 4) (Gráfico 3).

Sobre la tasa de respuesta por imagen se reporta que en 7.7% (n=1) la respuesta fue completa, en el 30.8% (n=4) la respuesta fue parcial, en la misma proporción 30.8% la enfermedad se encontró estable, en la misma proporción 30.8% se encontró progresión de la enfermedad (Tabla 5) (Gráfico 4).

Con respecto a los marcadores tumorales se encontró que en el 76.9% (n=10) de casos la enfermedad se mantuvo estable y en el 23.1% (n=3) se encontró progresión bioquímica (Tabla 6) (Gráfico 5).

En cuanto a la progresión se reporta que en el 28.6% (n=2) la progresión fue hacia ganglios, en el 28.6% (n=2) se encontró progresión bioquímica, en el 14.3% (n=1) se encontró progresión hacia SNC, en la misma proporción al musculo psoas y hacia pulmón e hígado (Tabla 7) (Gráfico 6).

Al estadificar a los pacientes con la clasificación de riesgo y pronostica IGCCG se reporta que del total de pacientes el 63.2% (n=12) presentaron un riesgo pobre, el 5.3% (n=1) un riesgo intermedio, el 21.1% (n=4) un buen riesgo y en el 10.5% (n=2) los resultados fueron desconocidos (Tabla 8) (Gráfico 7).

Subsecuentemente se estadificaron a los pacientes con la escala de riesgo y pronostica en pacientes que ya habían recibido un ciclo de quimioterapia IGCCG-2 reportando que en el 5.3% (n=1) había muy bajo riesgo, en el 10.5% (n=2) había bajo riesgo, en el 10.5% (n=2) había un riesgo intermedio, en el 21.1% (n=4) había un riesgo alto y en el 52.6% (n=10) había un muy alto riesgo (Tabla 9) (Gráfico 8).

Al realizar una distribución por el tipo de metástasis se encontró que en el 5.3% (n=1) hubo metástasis a SNS con oligoprogresión, en el 73.7% (n=14) a ganglios retroperitoneales, en el 31.6% (n=6) a hígado, en el 26.3% (n=5) a pulmón, en el 10.5% (n=2) a riñón, en el 5.3% (n=1) fue a hueso y en la misma proporción 5.3% (n=1) fue progresión bioquímica (Tabla 10) (Gráfico 9).

Sobre el esquema de primera línea en estos pacientes se reporta que en el 63.2% (n=12) se utilizó BEP, en el 5.3% (n=1) BEP + EP, en el 10.5% (n=2) BEP + TIP, en el 5.3% (n=1) EP y en el 10.5% (n=2) VELP (Tabla 11) (Gráfico 10).

Al estadificar a los pacientes con la escala de funcionalidad ECOG se reporta que el 78.9% (n=15) obtuvieron una puntuación de 1, el 15.8% (n=3) obtuvieron una puntuación de 2 y en el 5.3% (n=1) se obtuvo una puntuación de 3 (Tabla 12) (Gráfico 11).

Con respecto a la reducción de dosis de los fármacos en el 78.9% (n=15) no existió reducción de dosis, en el resto 21.1% (n=4) si existió reducción de dosis (Tabla 13) (Gráfico 12).

Se realizó una distribución de la supervivencia libre de progresión de acuerdo con el sitio de la progresión, primero cabe mencionar que se reportaron n=12 casos de progresión en testículo y n=1 caso en retroperitoneo, de los cuales en todos los casos finaron (Tabla 14), con respecto a dicho fallecimiento se informa que en los casos de testículo sucedió entre el mes 1 y 29, mientras que para el caso de progresión en retroperitoneo el fallecimiento sucedió alrededor del mes 23 (Tabla 15).

Derivado de lo anterior, se estableció que la media supervivencia libre de progresión de acuerdo con el sitio de esta fue de 17.79 meses (+/- 2.94) en el caso del testículo y de 23.96 meses en el único caso de progresión en retroperitoneo (Tabla 16) (Gráfico 13).

También fueron evaluados n=7 casos con tumor en testículo en los que se buscó la supervivencia libre de progresión, encontrando primeramente que los n=7 casos finaron (Tabla 17), el fallecimiento de estos pacientes sucedió entre los meses 1 a 19 (Tabla 18).

Encontrando finalmente que en estos n=7 casos, la supervivencia media libre de progresión fue de 10.56 meses (+/- 2.42) (Tabla 19) (Gráfico 14).

Sin embargo, al realizar una distribución de la supervivencia libre de progresión global, se encontró que esta fue de 18.57 meses (+/-2.83) (Tabla 20), desafortunadamente todos los pacientes finaron, ocurriendo estos eventos entre los meses 1 a 29 (Tabla 21) (Gráfico 15).

Dentro de otros parámetros que se evaluaron en esta investigación, uno fue la neutropenia como efecto adverso del fármaco administrado, encontrando que en el 23.1% (n=3) no existió toxicidad, en el 38.5% (n=5) se encontró neutropenia grado I, en el 15.4% (n=2) neutropenia grado II y en el 23.1% (n=3) neutropenia grado IV (Tabla 22) (Gráfico 16).

También fueron medidos los niveles de plaquetas, encontrando que en el 30.8% (n=4) no existió toxicidad, mientras que en el 38.5% (n=5) se encontró trombocitopenia grado I, en el 23.1% (n=3) trombocitopenia grado II y en el 7.7% (n=1) trombocitopenia grado IV (Tabla 23) (Gráfico 17).

De igual manera fue medida la anemia en los pacientes, en el 38.5% (n=5) no se encontraron datos de anemia, en el 15.4% (n=2) se encontró anemia grado I, en el 23.1% (n=3) se encontraron datos de anemia grado II y en la misma proporción 23.1% se encontraron datos de anemia grado III (Tabla 24) (Gráfico 18).

Se midieron las náuseas, reportando que en el 23.1% (n=3) de los pacientes estas no se presentaron, en el 61.5% (n=8) correspondieron al grado I y en el 15.4% (n=2) correspondieron al grado II (Tabla 25) (Gráfico 19).

También fue medida la presencia de diarrea en los pacientes evaluados, encontrando que esta no se presentó en el 38.5% (n=5), en la misma proporción 38.5% (n=5) se presentó diarrea grado I y en el 23.1% (n=3) se presentó diarrea grado II (Tabla 26) (Gráfico 20).

De igual manera fue medida la neuropatía, reportando que esta se encontró en grado I en el 53.8% (n=7) de los casos, el 46.2% (n=6) restante no presentaron dicha afección (Tabla 27) (Gráfico 21).

Finalmente se evaluó la presencia de lesión renal aguda, presentándose en grado 1 en el 30.8% (n=4) y en grado II en el 15.4% (n=2), en el 53.8% (n=7) restantes no se presentó esta afección (Tabla 28) (Gráfico 22).

GRÁFICOS Y TABLAS

TABLA 1.

Distribución de las Variables Numéricas					
Tipo	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad (años)	19	17.0	48.0	28.737	8.7295
VALOR DE AFP	19	0.00	6273.00	585.2032	1545.30367
VALOR DE LDH	19	0.0	1647.0	304.684	341.8435

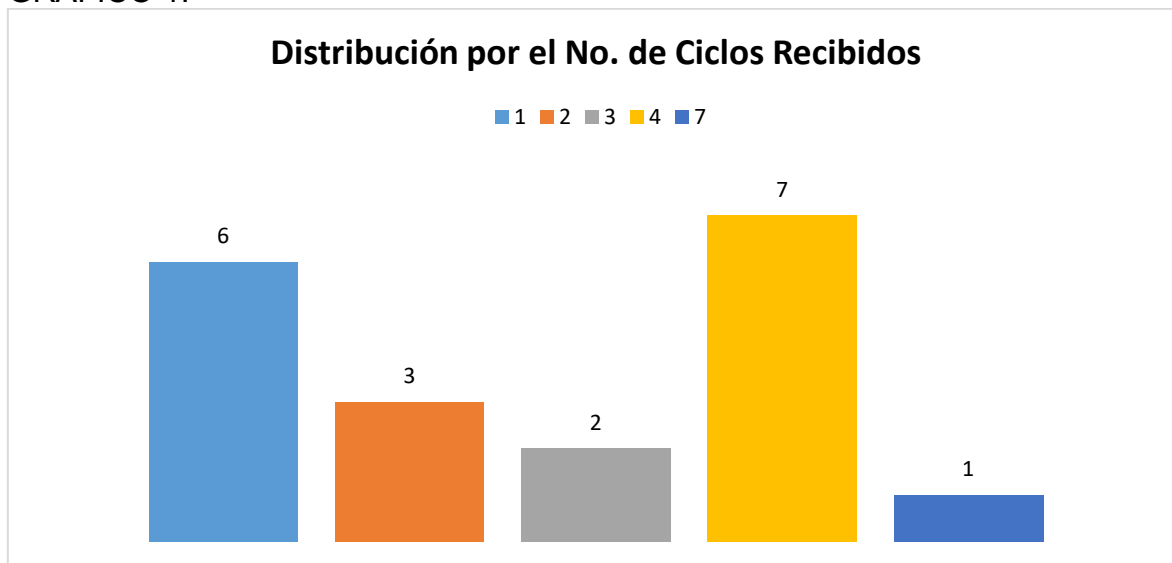
Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 2.

Distribución por el No. de Ciclos Recibidos				
No.	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	6	31.6	31.6	31.6
2	3	15.8	15.8	47.4
3	2	10.5	10.5	57.9
4	7	36.8	36.8	94.7
7	1	5.3	5.3	100.0
Total	19	100.0	100.0	

Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

GRAFICO 1.



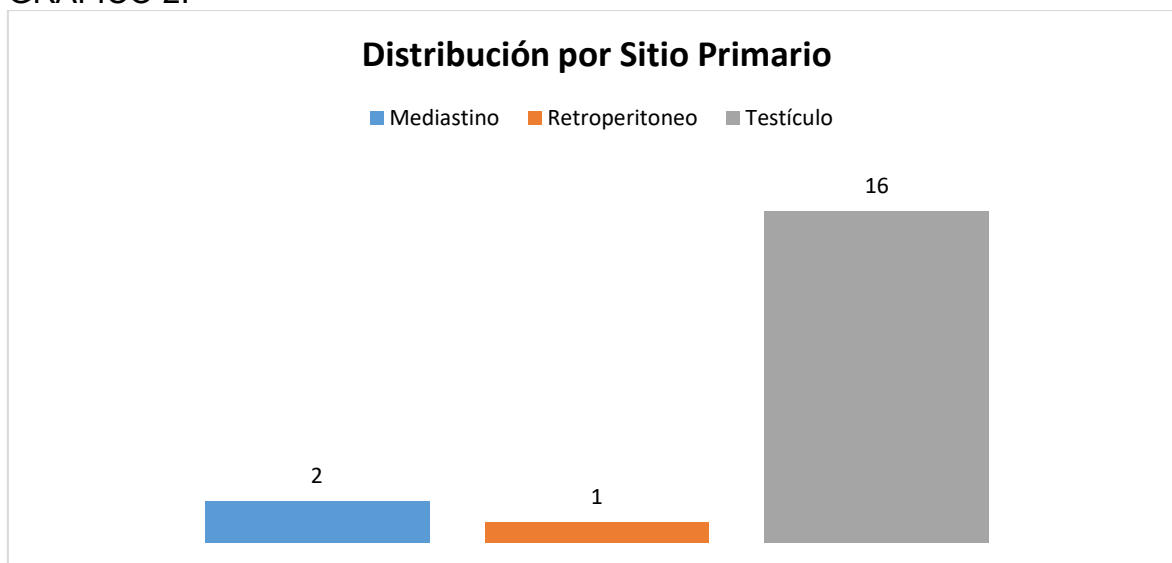
Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 3.

Distribución por Sitio Primario				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Mediastino	2	10.5	10.5	10.5
Retroperitoneo	1	5.3	5.3	15.8
Testículo	16	84.2	84.2	100.0
Total	19	100.0	100.0	

Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

GRAFICO 2.



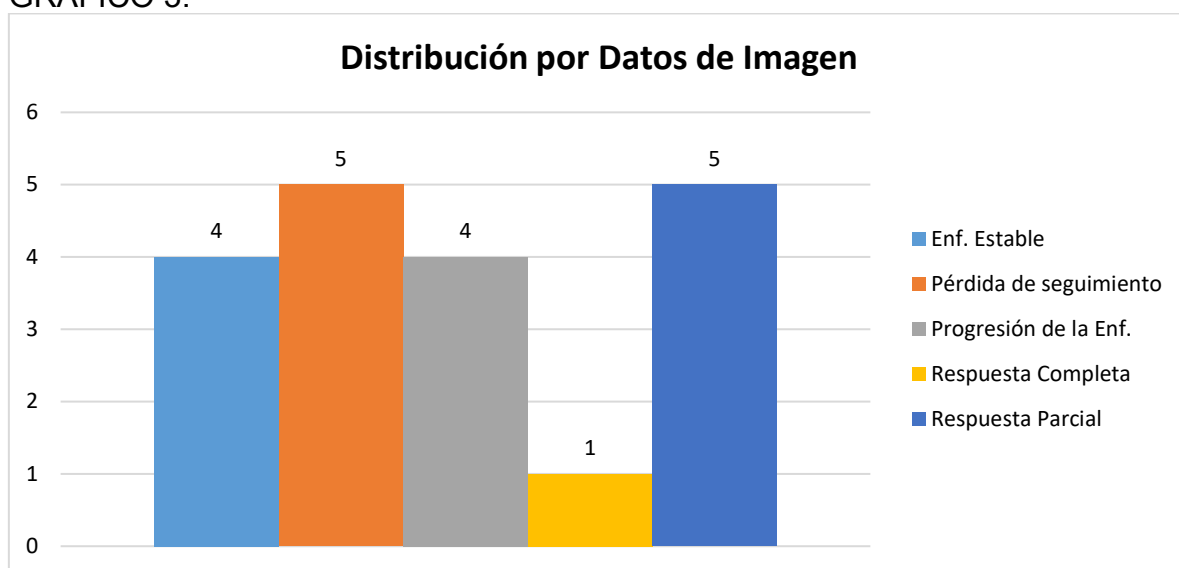
Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 4.

Distribución por Datos de Imagen				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Enf. Estable	4	21.1	21.1	21.1
Pérdida de seguimiento	5	26.3	26.3	47.4
Progresión de la Enf.	4	21.1	21.1	68.4
Respuesta Completa	1	5.3	5.3	73.7
Respuesta Parcial	5	26.3	26.3	100.0
Total	19	100.0	100.0	

Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

GRAFICO 3.



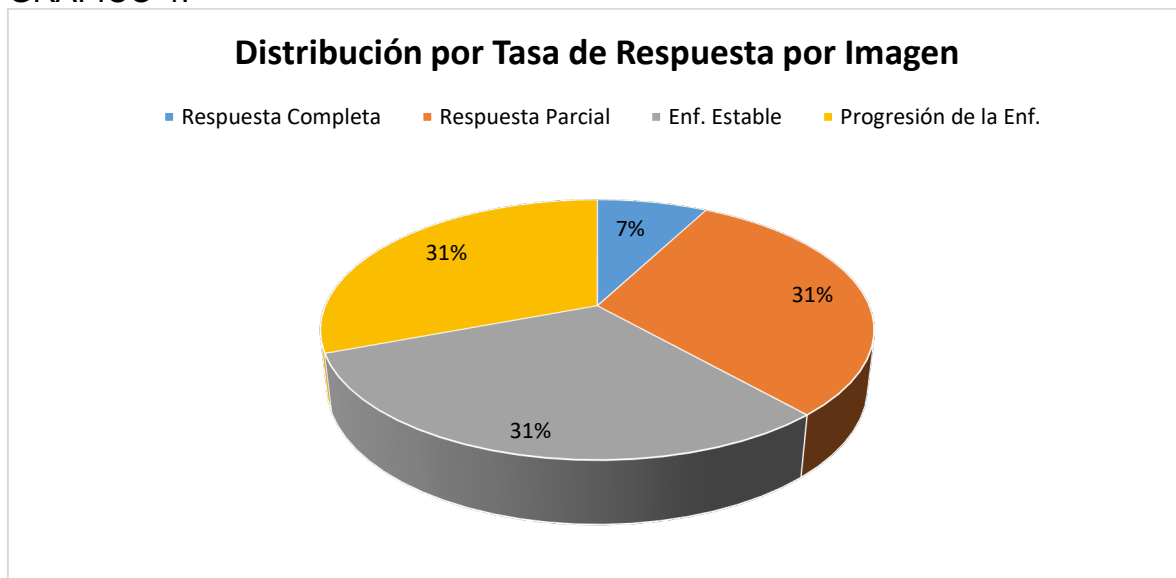
Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 5.

Distribución por Tasa de Respuesta por Imagen				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Respuesta Completa	1	7.7	7.7	7.7
Respuesta Parcial	4	30.8	30.8	38.5
Enf. Estable	4	30.8	30.8	69.2
Progresión de la Enf.	4	30.8	30.8	100.0
Total	13	100.0	100.0	

Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

GRAFICO 4.



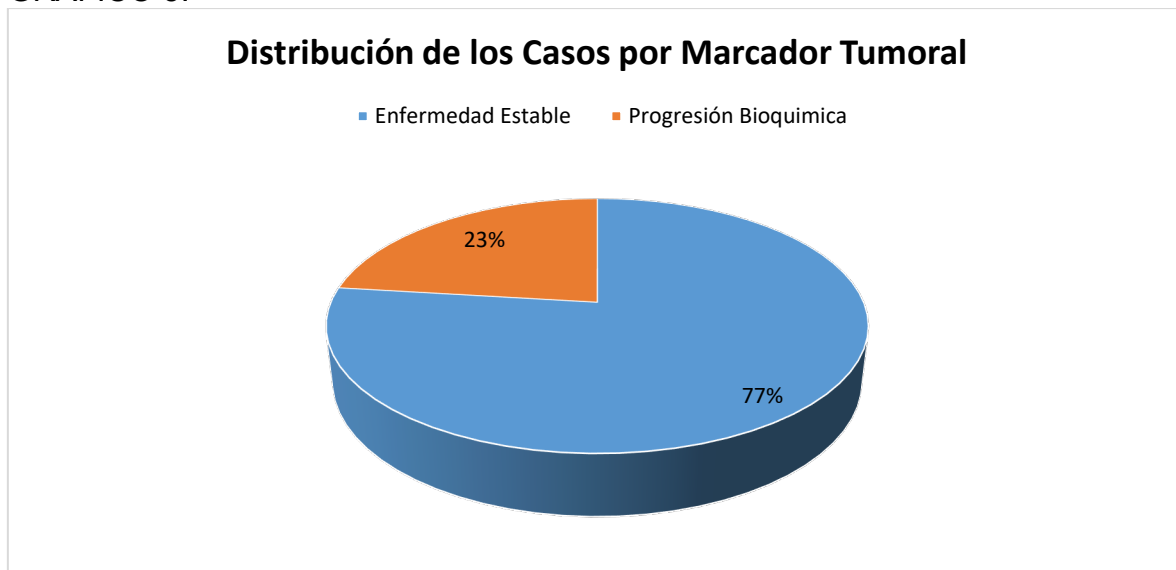
Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 6.

Distribución de los Casos por Marcador Tumoral				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Enfermedad Estable	10	76.9	76.9	76.9
Progresión Bioquímica	3	23.1	23.1	100.0
Total	13	100.0	100.0	

Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

GRAFICO 5.



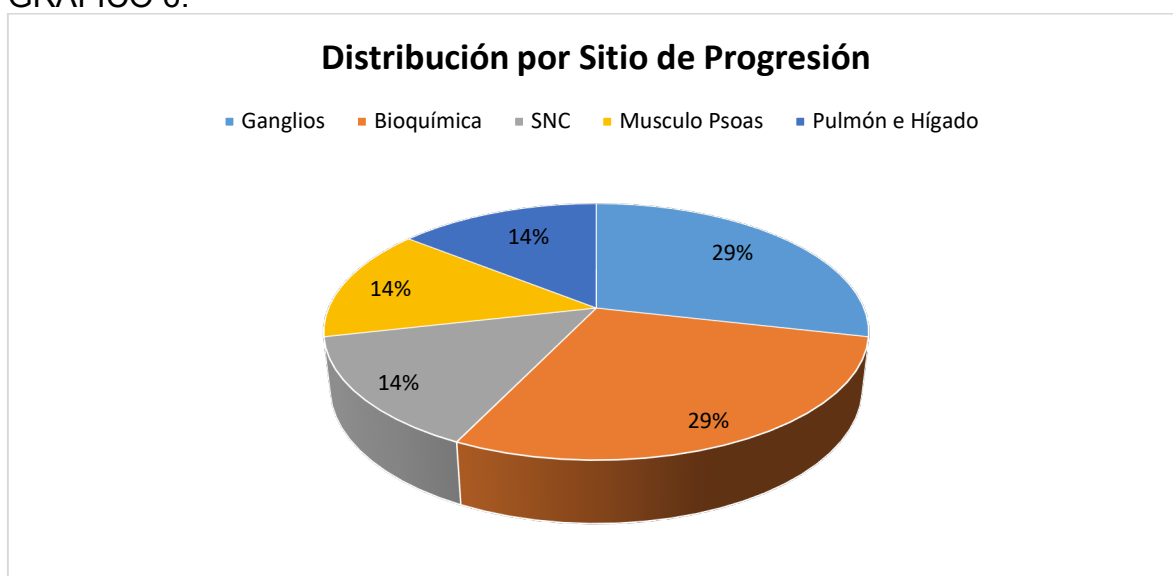
Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 7.

Distribución por Sitio de Progresión			
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Ganglios	2	28.6	28.6
Bioquímica	2	28.6	28.6
SNC	1	14.3	14.3
Musculo Psoas	1	14.3	14.3
Pulmón e Hígado	1	14.3	14.3
Total	7	100.0	100.0

Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

GRAFICO 6.



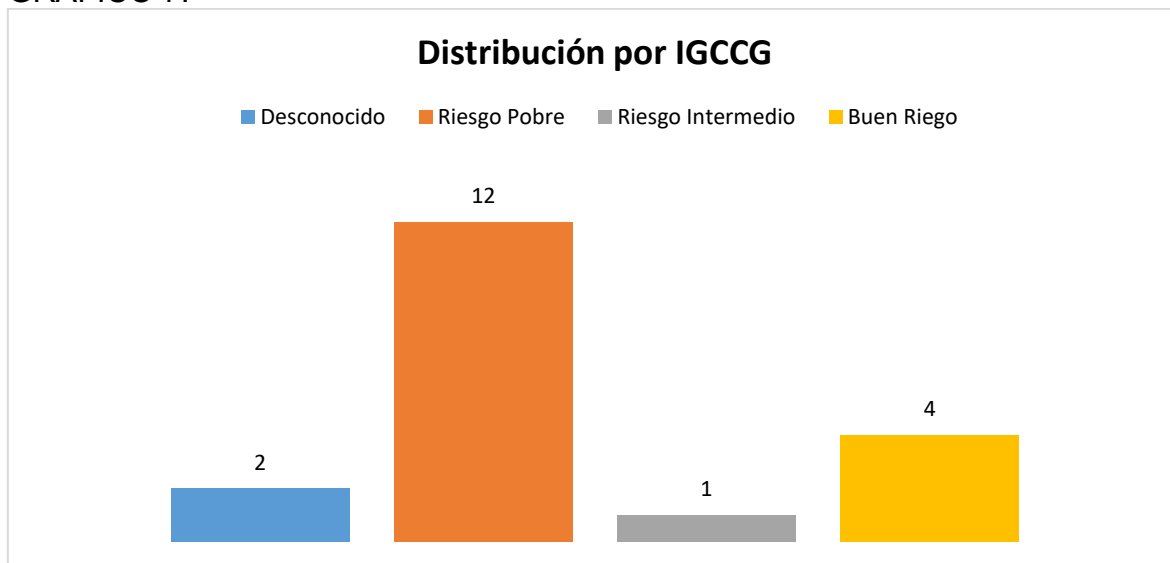
Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 8.

Distribución por IGCCG				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Desconocido	2	10.5	10.5	10.5
Riesgo Pobre	12	63.2	63.2	73.7
Riesgo Intermedio	1	5.3	5.3	78.9
Buen Riesgo	4	21.1	21.1	100.0
Total	19	100.0	100.0	

Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

GRAFICO 7.



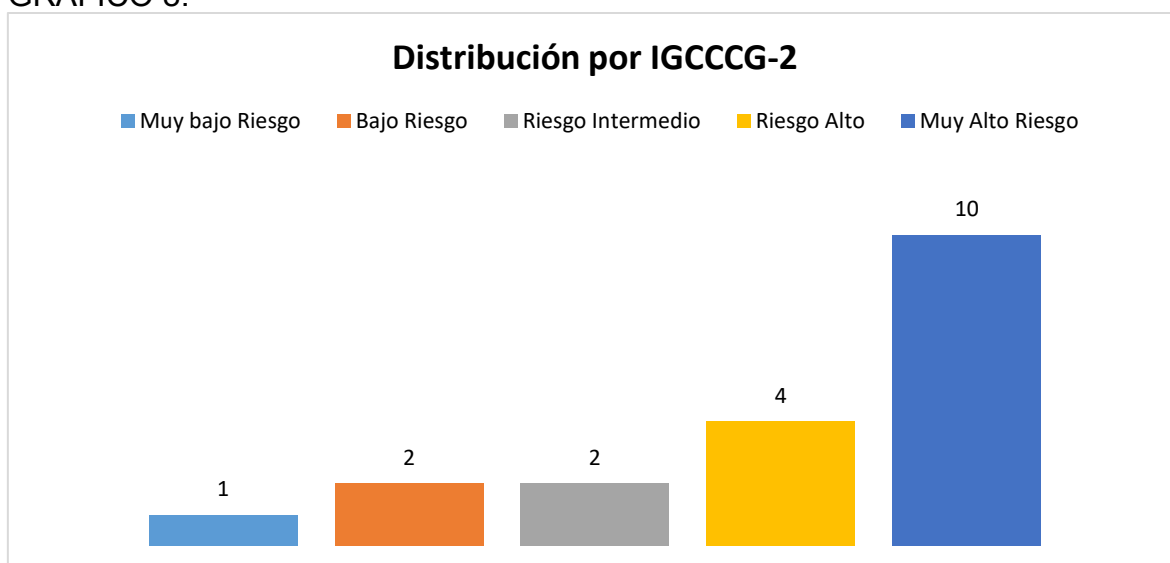
Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 9.

Distribución por IGCCG-2				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Muy bajo Riesgo	1	5.3	5.3	5.3
Bajo Riesgo	2	10.5	10.5	15.8
Riesgo Intermedio	2	10.5	10.5	26.3
Riesgo Alto	4	21.1	21.1	47.4
Muy Alto Riesgo	10	52.6	52.6	100.0
Total	19	100.0	100.0	

Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

GRAFICO 8.



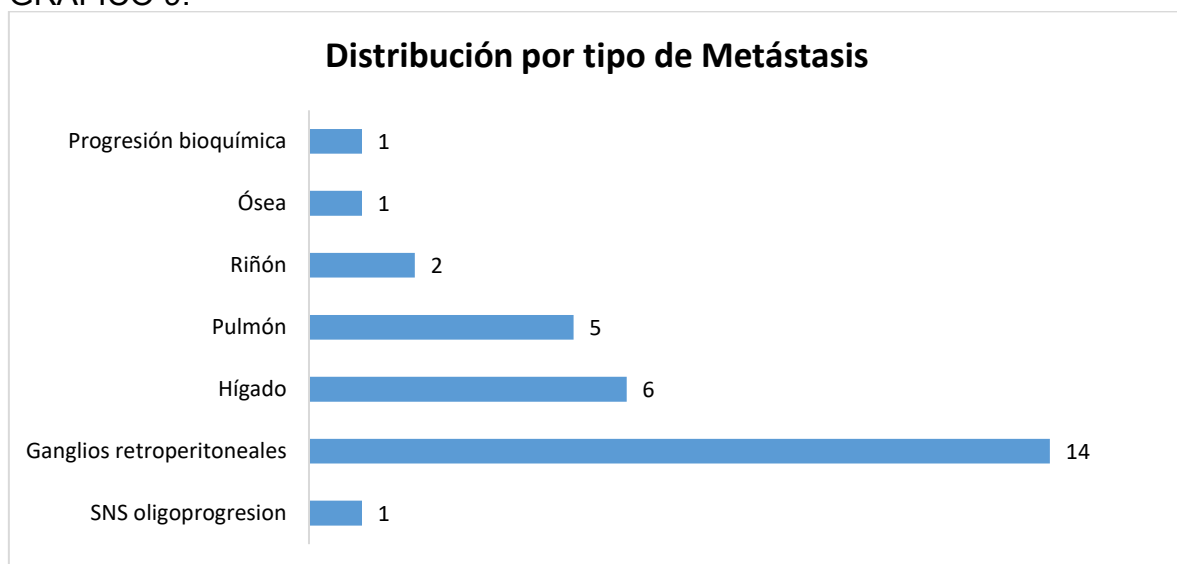
Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 10.

Distribución por tipo de Metástasis				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SNS oligoprogesion	1	5.3	5.3	100.0
Ganglios retroperitoneales	14	73.7	73.7	73.7
Hígado	6	31.6	31.6	31.6
Pulmón	5	26.3	26.3	100.0
Riñón	2	10.5	10.5	100.0
Ósea	1	5.3	5.3	100.0
Progresión bioquímica	1	5.3	5.3	100.0

Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

GRAFICO 9.



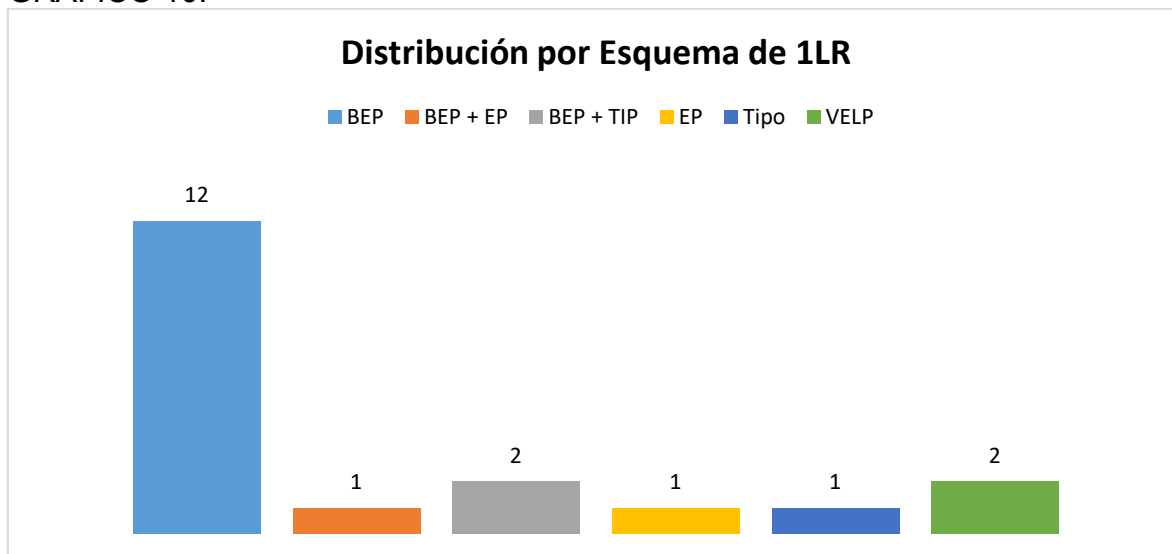
Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 11.

Distribución por Esquema de 1LR				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
BEP	12	63.2	63.2	63.2
BEP + EP	1	5.3	5.3	68.4
BEP + TIP	2	10.5	10.5	78.9
EP	1	5.3	5.3	84.2
Tipo	1	5.3	5.3	89.5
VELP	2	10.5	10.5	100.0
Total	19	100.0	100.0	

Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

GRAFICO 10.



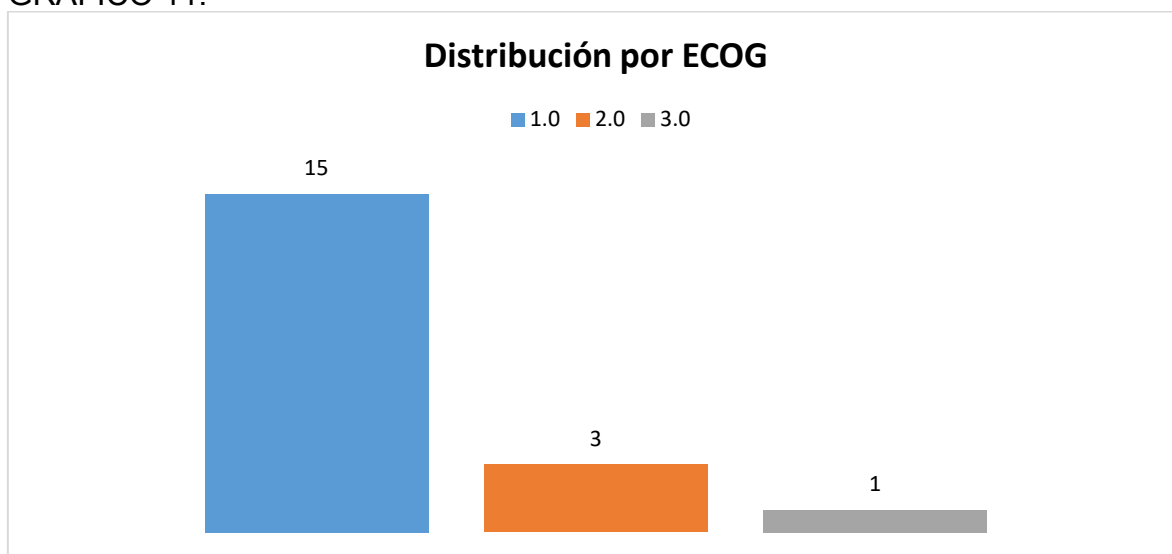
Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 12.

Distribución por ECOG				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1.0	15	78.9	78.9	78.9
2.0	3	15.8	15.8	94.7
3.0	1	5.3	5.3	100.0
Total	19	100.0	100.0	

Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

GRAFICO 11.



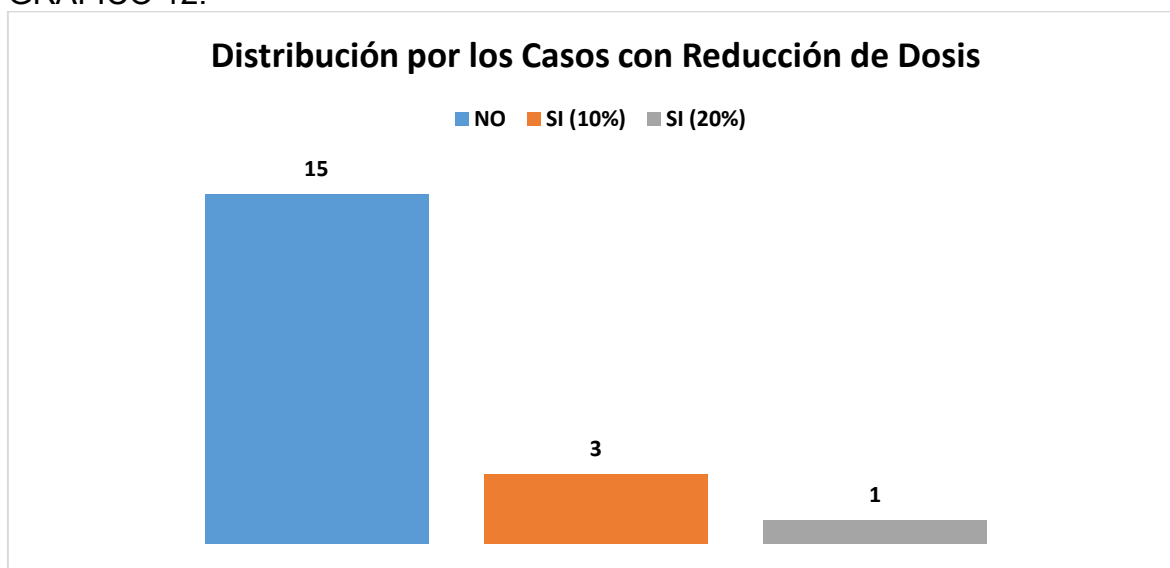
Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 13.

Distribución por los Casos con Reducción de Dosis				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
NO	15	78.9	78.9	78.9
SI (10%)	3	15.8	15.8	94.7
SI (20%)	1	5.3	5.3	100.0
Total	19	100.0	100.0	

Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

GRAFICO 12.



Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 14.

Distribución de la Supervivencia Libre de Progresión por Tipo de Sitio de Progresión				
Tipo de Variable	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Testículo	12	12	0	0.0%
Retroperitoneo	1	1	0	0.0%
Global	13	13	0	0.0%

Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 15.

Distribución de la Supervivencia Libre de Progresión por Tipo de Sitio de Progresión							
Tipo de Variable	Mes	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes	
			Estimación	Error estándar			
Testículo	1	1.160	4.0	.917	.080	1	11
	2	5.700	5.0	.833	.108	2	10
	3	8.200	5.0	.750	.125	3	9
	4	8.600	2.0	.667	.136	4	8
	5	15.230	5.0	.583	.142	5	7
	6	15.600	3.0	.500	.144	6	6
	7	19.460	4.0	.417	.142	7	5
	8	24.960	5.0	.333	.136	8	4
	9	27.500	4.0	.250	.125	9	3
	10	27.660	2.0	.167	.108	10	2
	11	29.660	4.0	.083	.080	11	1
	12	29.830	5.0	0.000	0.000	12	0
Retroperitoneo	1	23.960	3.0	0.000	0.000	1	0

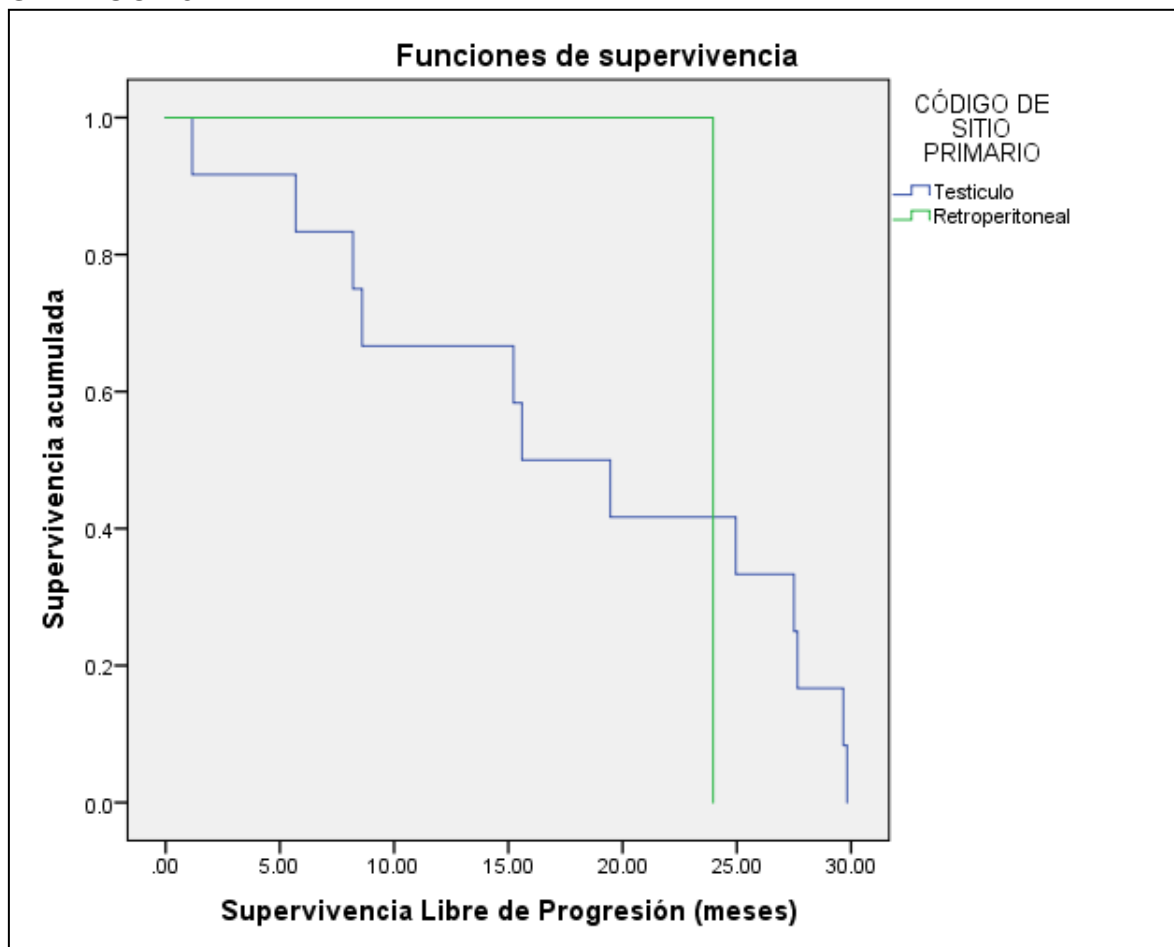
Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 16.

Distribución de la Supervivencia Libre de Progresión por Tipo de Sitio de Progresión								
Tipo de Variable	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Mínimo	Máximo
Testículo	17.797	2.942	12.031	23.562	15.600	3.663	8.420	22.780
Retroperitoneo	23.960	0.000	23.960	23.960	23.960			
Global	18.271	2.747	12.886	23.655	19.460	5.231	9.208	29.712

Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

GRAFICO 13.



Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 17.

Distribución de la Supervivencia Libre de Progresión				
Tipo	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Testicular	7	7	0	0.0%
Global	7	7	0	0.0%

Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 18.

Distribución de la Supervivencia Libre de Progresión							
Tipo	Hora	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes	
			Estimación	Error estándar			
Testicular	1	1.160	4.0	.857	.132	1	6
	2	5.700	5.0	.714	.171	2	5
	3	8.200	5.0	.571	.187	3	4
	4	8.600	2.0	.429	.187	4	3
	5	15.230	5.0	.286	.171	5	2
	6	15.600	3.0	.143	.132	6	1
	7	19.460	4.0	0.000	0.000	7	0

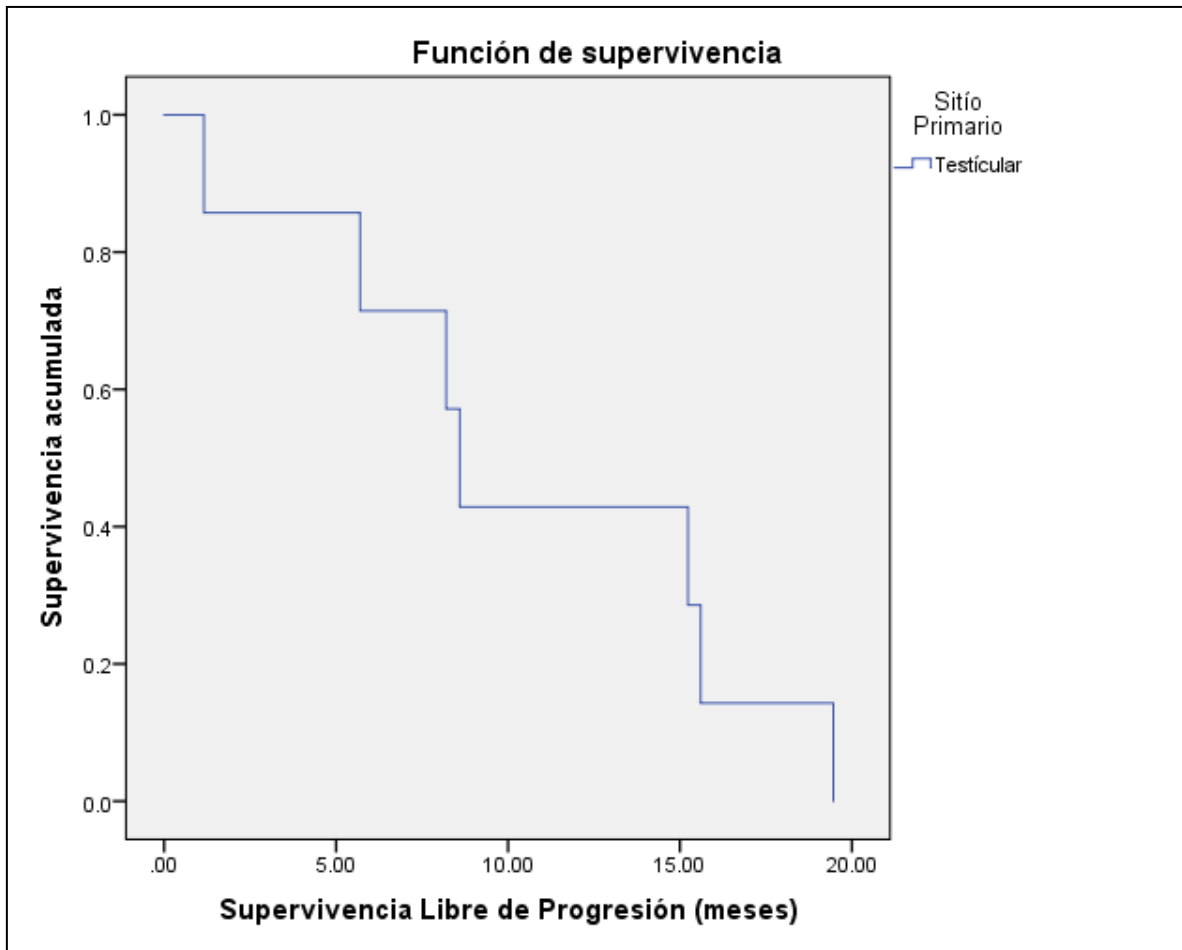
Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 19.

Distribución de la Supervivencia Libre de Progresión								
Tipo	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
			Límite inferior	Límite superior			Mínimo	Máximo
Testicular	10.564	2.429	5.803	15.325	8.600	.524	7.574	9.626
Global	10.564	2.429	5.803	15.325	8.600	.524	7.574	9.626

Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

GRAFICO 14.



Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 20.

Distribución de la Supervivencia Libre de Progresión Global							
Media				Mediana			
Estimación	Error estándar	IC95%		Estimación	Error estándar	IC95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
18.576	2.834	13.022	24.129	19.460	5.465	8.748	30.172

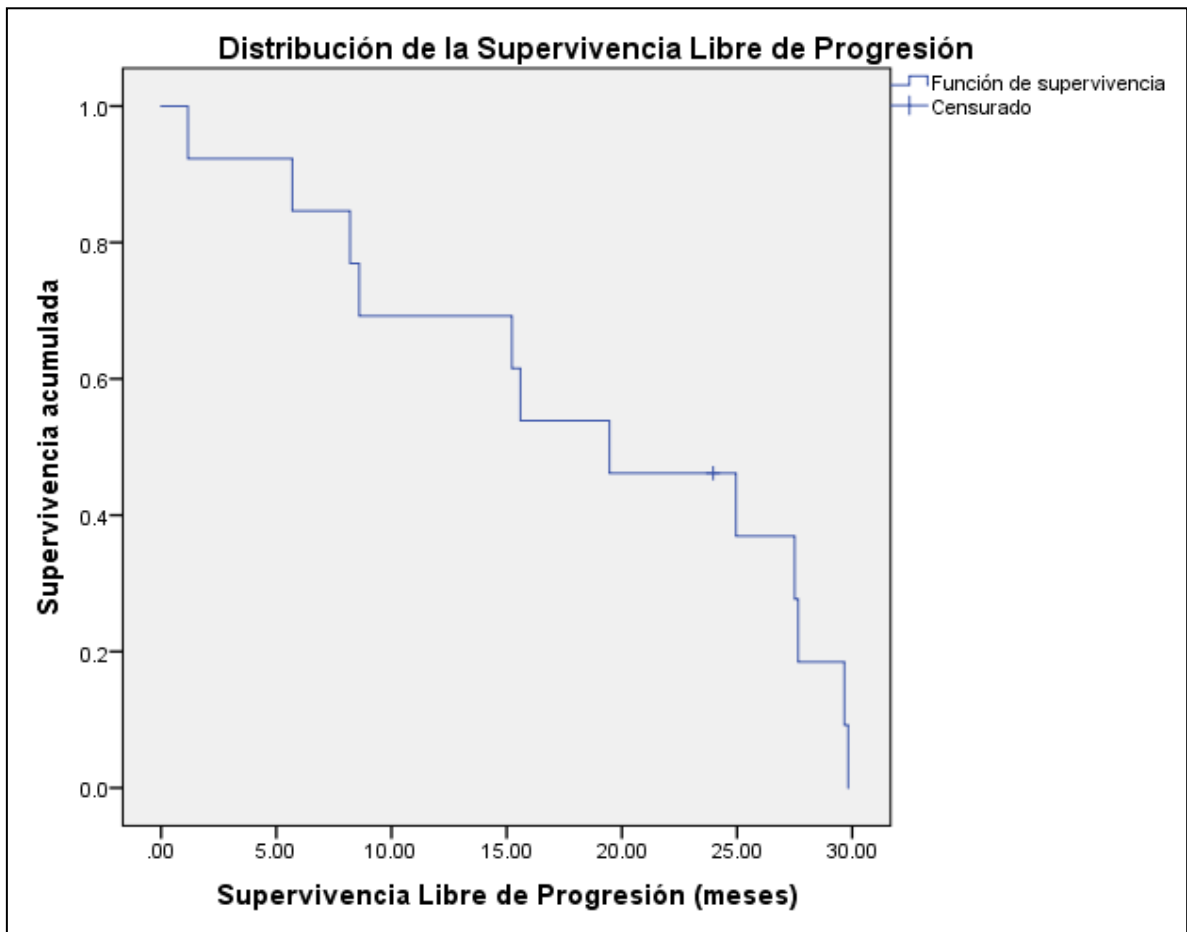
Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 21.

Distribución de la Supervivencia Libre de Progresión Global						
Paciente	Tiempo en Meses	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes
			Estimación	Error estándar		
1	1.160	1.0	.923	.074	1	12
2	5.700	1.0	.846	.100	2	11
3	8.200	1.0	.769	.117	3	10
4	8.600	1.0	.692	.128	4	9
5	15.230	1.0	.615	.135	5	8
6	15.600	1.0	.538	.138	6	7
7	19.460	1.0	.462	.138	7	6
8	23.960	2.0			7	5
9	24.960	1.0	.369	.138	8	4
10	27.500	1.0	.277	.131	9	3
11	27.660	1.0	.185	.115	10	2
12	29.660	1.0	.092	.087	11	1
13	29.830	1.0	0.000	0.000	12	0

Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

GRAFICO 15.



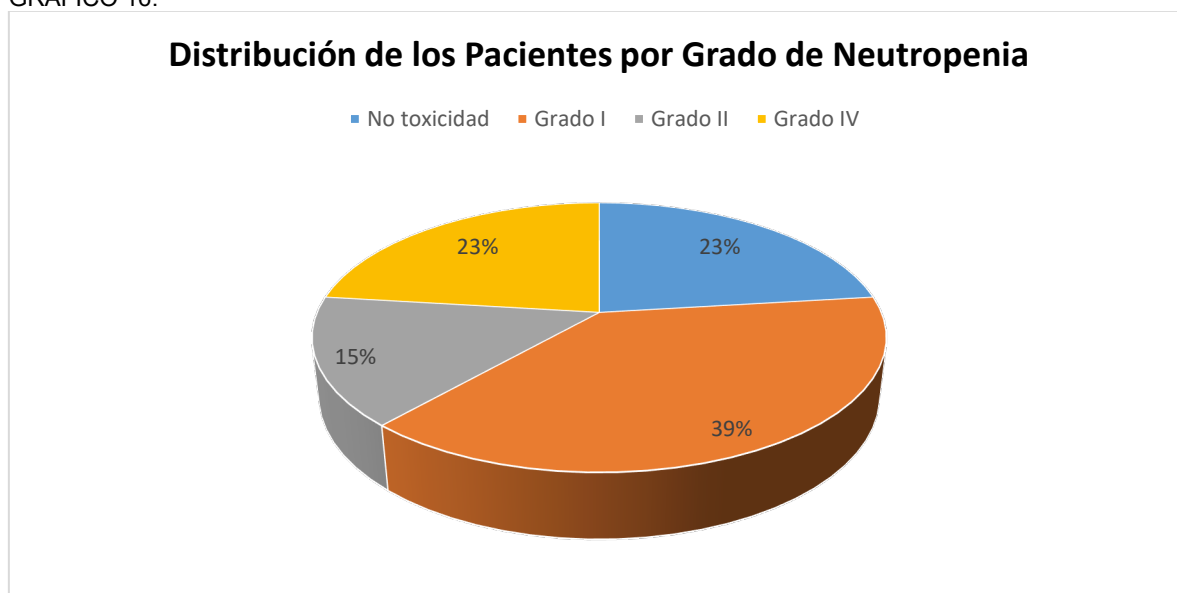
Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 22.

Distribución de los Pacientes por Grado de Neutropenia				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No toxicidad	3	23.1	23.1	23.1
Grado I	5	38.5	38.5	61.5
Grado II	2	15.4	15.4	76.9
Grado IV	3	23.1	23.1	100.0
Total	13	100.0	100.0	

Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

GRAFICO 16.



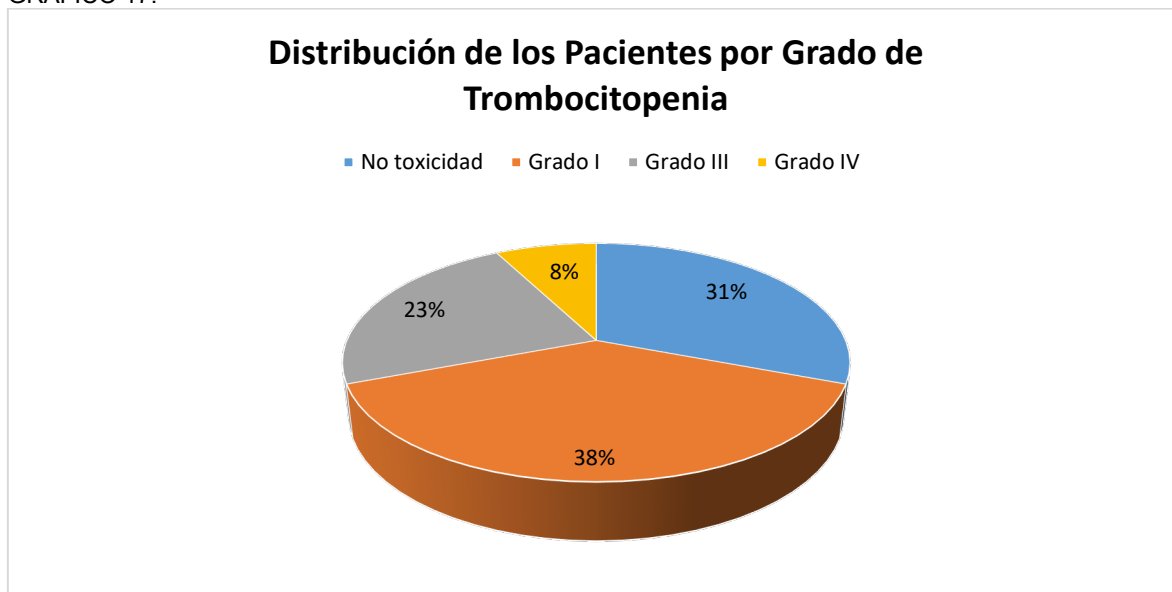
Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 23.

Distribución de los Pacientes por Grado de Trombocitopenia				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No toxicidad	4	30.8	30.8	30.8
Grado I	5	38.5	38.5	69.2
Grado III	3	23.1	23.1	92.3
Grado IV	1	7.7	7.7	100.0
Total	13	100.0	100.0	

Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

GRAFICO 17.



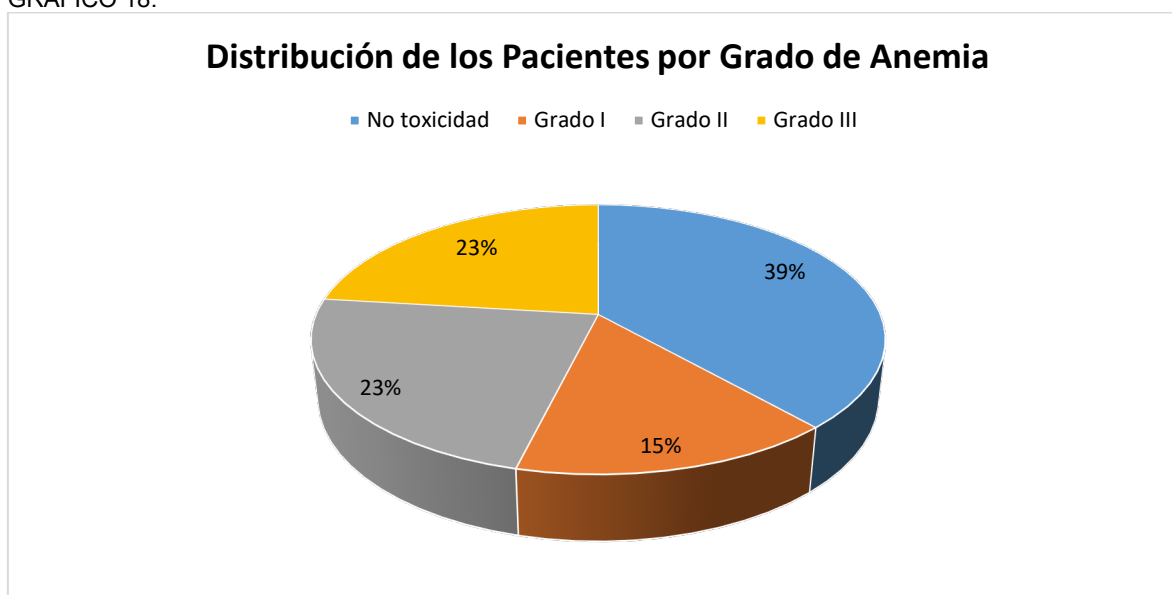
Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 24.

Distribución de los Pacientes por Grado de Anemia				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No toxicidad	5	38.5	38.5	38.5
Grado I	2	15.4	15.4	53.8
Grado II	3	23.1	23.1	76.9
Grado III	3	23.1	23.1	100.0
Total	13	100.0	100.0	

Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

GRAFICO 18.



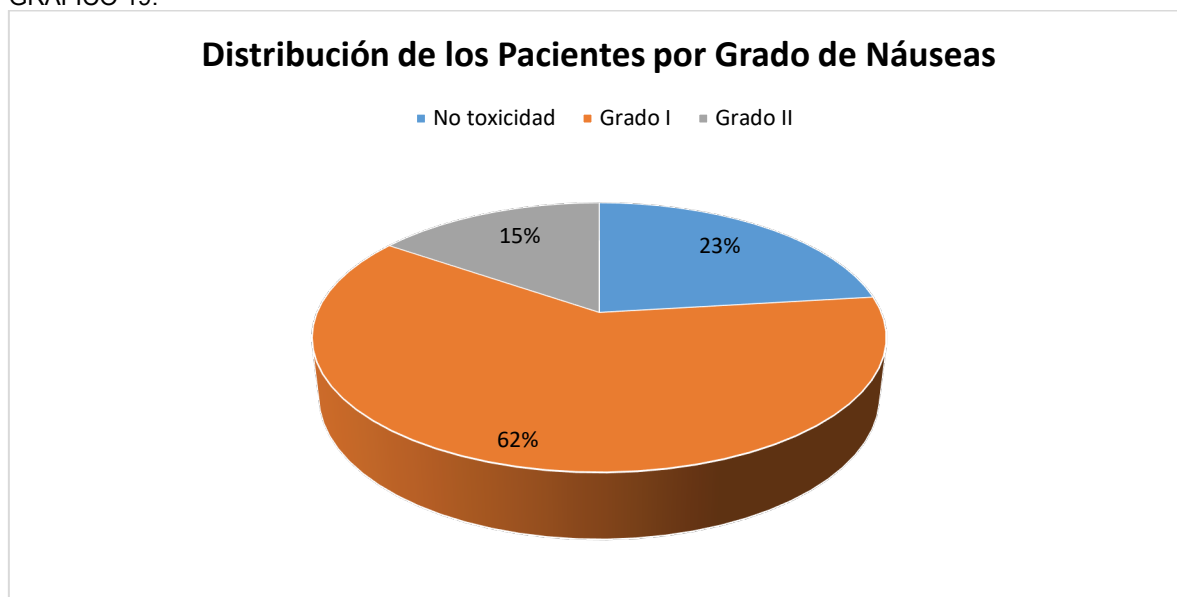
Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 25.

Distribución de los Pacientes por Grado de Náuseas				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No toxicidad	3	23.1	23.1	23.1
Grado I	8	61.5	61.5	84.6
Grado II	2	15.4	15.4	100.0
Total	13	100.0	100.0	

Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

GRAFICO 19.



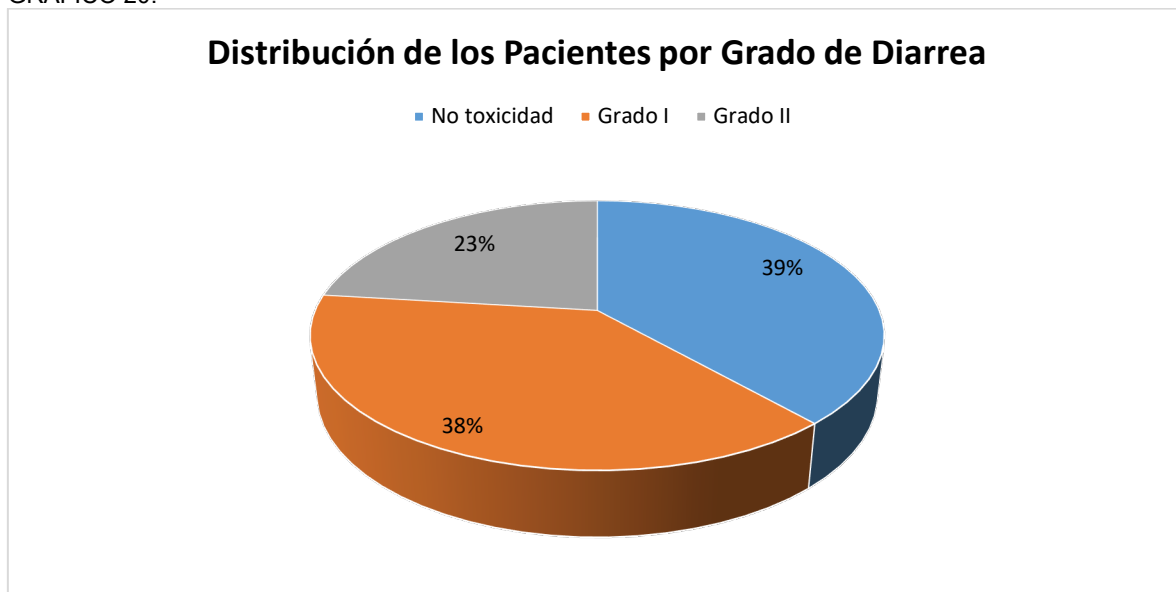
Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 26.

Distribución de los Pacientes por Grado de Diarrea				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No toxicidad	5	38.5	38.5	38.5
Grado I	5	38.5	38.5	76.9
Grado II	3	23.1	23.1	100.0
Total	13	100.0	100.0	

Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

GRAFICO 20.



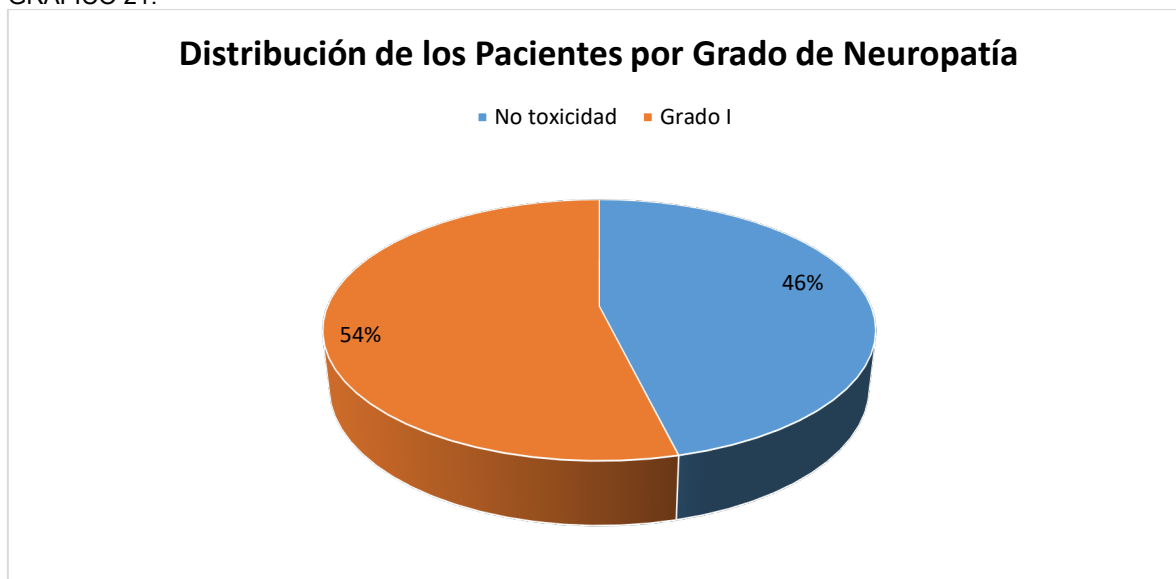
Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 27.

Distribución de los Pacientes por Grado de Neuropatía				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No toxicidad	6	46.2	46.2	46.2
Grado I	7	53.8	53.8	100.0
Total	13	100.0	100.0	

Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

GRAFICO 21.



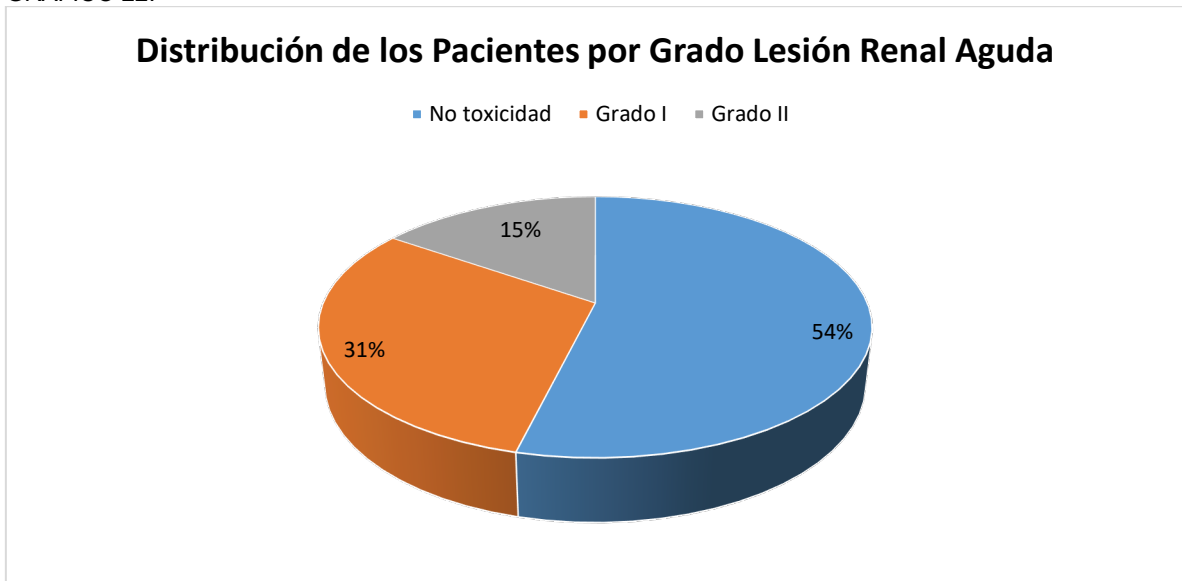
Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TABLA 28.

Distribución de los Pacientes por Grado Lesión Renal Aguda				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No toxicidad	7	53.8	53.8	53.8
Grado I	4	30.8	30.8	84.6
Grado II	2	15.4	15.4	100.0
Total	13	100.0	100.0	

Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

GRAFICO 22.



Fuente: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

DISCUSIÓN

Siegel R et al (2020) Comentan que el cáncer de testículo es relativamente poco frecuente, representa el 0.5% de todas las neoplasias a nivel mundial y en cuestión de mortalidad representa el 0.1%, sin embargo, es el tumor sólido más común en hombres entre los 20 y 34 años.² En comparativa a lo mencionado por el autor en esta investigación la edad media de los pacientes entra dentro del rango mencionado, pues la edad media fue de 28 años, por otra parte propiamente no podemos hablar de mortalidad, pero en el 21.1% de los casos la enfermedad progresa.

Sedano J et al (2016) Refieren que en nuestro país, existen pocos registros, un estudio publicado en 2018 reportó una edad promedio de presentación de 35.5 años en 142 pacientes incluidos del Hospital General de México.⁵ En comparativa a lo referido por Sedano la edad media de los pacientes que menciona puede ser de algún sector muy específico o donde influyeron otras variables, ya que en esta investigación como en muchas otras la edad media de los pacientes con cáncer testicular oscila entre los 20 a 34 años.

Martínez Y et al (2013) Menciona que en nuestro hospital (UMAE Siglo XXI), existe un reporte del 2005 al 2012, donde se reporta una incidencia del cáncer de testículo del 2.3% con una mediana de edad de 29 años.⁷ La edad media de los pacientes con cáncer de testículo en esta Unidad de Alta Especialidad no se ha modificado, pues en esta investigación la edad media fue de 28.73 años, es decir, varía apenas por decimas con la mencionada por Martínez Y, además estos valores no solo corresponden con estas dos investigaciones si no con la mayoría de las investigaciones a nivel mundial.

Baird D et al (2018) Mencionan que las características clínicas de esta enfermedad dependen del estadio en el que se presente el debut en el paciente. En etapas tempranas se puede detectar una masa escrotal palpable que puede ser dolorosa o no, inflamación escrotal, firmeza o pesadez escrotal o en otros casos pueden llegar asintomáticos.²³ Propiamente en esta investigación no se evaluaron los signos y síntomas que presentó el cáncer testicular sin embargo, se puede confirmar que en la mayoría de los casos este tipo de cáncer se presenta inicialmente en los testículos, pues fue así en el 84.2%, en el resto de los casos la localización primaria fue diferente y es evidente que se esperen síntomas diferentes.

Barlow L et al (2010) Comentan que en los tumores germinales mixtos se puede presentar una elevación de AFP y/o β -HGC hasta en un 90% al diagnóstico. Estos tienen sus limitaciones en términos de sensibilidad, ya que valores normales no

descartan la enfermedad. La utilidad de la DHL es limitada, en algunos casos su elevación es proporcional al volumen tumoral.³⁰ Tal como lo comenta Barlow L las enzimas o biomarcadores pueden elevarse en la mayoría de los casos, pues en esta investigación se encontraron valores elevados de alfa fetoproteína así como de lactato deshidrogenasa.

Kondagunta G et al (2005) Informan los resultados de estos esquemas de quimioterapia en una investigación fueron: TIP, con respuesta completa durable del 63% y una supervivencia libre de progresión a 2 años del 65%.⁷⁸ El esquema de QT presentado por el autor citado es muy similar a los resultados obtenidos si en nuestra investigación consideramos a los biomarcadores como progresión, pues el autor marca la remisión de la progresión en el 65% y en esta investigación fue de 63.2% al considerar los biomarcadores, con respecto al tiempo en esta investigación se encontró que el tiempo medio de supervivencia libre de progresión fue de aproximadamente año y medio, sin embargo, al clasificar por grupos de progresión, en aquellos donde el tumor se encontraba en posición retroperitoneal, alcanzaron un tiempo de casi dos años libres de progresión, en comparación con los pacientes con tumor directamente en testículo donde el tiempo medio libre de progresión alcanzo aproximadamente un año.

Complementando al autor citado en el párrafo previo **Fizazi K et al (1988)** Mencionan que el esquema GIP demostró una respuesta favorable en un 78% y respuesta completa en un 20%, con una mediana de seguimiento la tasa de supervivencia global a 2 años fue 73% y una SLP continua del 51%.⁸⁰ En comparativa al párrafo anterior lo que mencionado quizá con este autor se identifique mejor la remisión de la progresión contemplando solo los datos de imagen de esta investigación, ya que el autor menciona respuesta favorable en el 78% y en esta investigación la respuesta favorable se acuerdo con datos de imagen fue de 78.9%, sin embargo, tal como ya se mencionó en esta investigación solo los pacientes con tumor a nivel retroperitoneal alcanzaron una media de casi 2 años libres de progresión en comparación con los pacientes con tumor testicular, sin embargo, fueron muy pocos casos los evaluados, por lo que quizá aumentando la muestra en futuras investigaciones, se obtenga un mucho mejor panorama.

Finalmente, se citarán los criterios de Causalidad de Bradford-Hill (1965) pertinentes en esta investigación:

“Consistencia” que nos describe lo siguiente: La asociación causa-efecto ha sido demostrada por diferentes estudios de investigación y bajo circunstancias distintas, sin embargo, la falta de consistencia no excluye la asociación causal, ya que distintos niveles de exposición y demás condiciones pueden disminuir el efecto del factor causal en determinados estudios.

“Coherencia” que nos describe lo siguiente: Implica el entendimiento entre otros hallazgos de la asociación causal con los de la historia natural de la enfermedad y otros aspectos relacionados con la ocurrencia de la misma, como por ejemplo las tendencias seculares, este criterio combina aspectos de consistencia y plausibilidad biológica.

“Analogía”: Se fundamenta en relaciones de causa-efecto establecidas, con base a las cuales si un factor de riesgo produce un efecto a la salud, otro con características similares pudiese producir el mismo efecto.

CONCLUSIONES

Se realizó un estudio de investigación en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, bajo supervisión del departamento de Oncología y bajo una premisa mayor la cual dicta “La supervivencia libre de progresión a 3 años en los pacientes con cáncer testicular tratados con el esquema TGP en segunda línea de tratamiento será del 70%”, una vez realizado y analizado los resultados, a continuación, se integra la conclusión.

Se descarta la hipótesis de trabajo, puesto que en ningún caso la supervivencia libre de progresión llegó a ser mayor a los 29 meses de vida, la supervivencia libre de progresión global fue de apenas una media de 18.5 meses, al dividir los casos de acuerdo al sitio de progresión en testículo la media de supervivencia libre de progresión fue de 17.7 meses y en retroperitoneo de 23.96 meses, en ningún caso se llegó a una progresión de 3 años libres de progresión.

De acuerdo con los datos de imagen se establece que el 78.9% de los pacientes en esta investigación no presentaron progresión del cáncer testicular, sin embargo, si se considera a los marcadores bioquímicos como sugestivos o confirmatorios de progresión dicho porcentaje de pacientes sin progresión disminuye de 78.9% a 63.2%.

Se concluye además que con respecto al sitio de hallazgo primario al ser un tumor germinal fueron los testículos en el 84.2%, además con respecto a los ciclos que requirieron los pacientes en su mayoría fueron 4 ciclos (36.8%) y 1 ciclo (31.6%).

La zona con mayor incidencia de metástasis corresponde con los ganglios retroperitoneales, en los cuales se presentan hasta el 73% de las metástasis.

Con respecto a la progresión de la enfermedad se encontró que a través de datos de imagen la progresión solo se presentó en el 21.1% de los casos, sin embargo, al revisar detenidamente los datos con respecto a las áreas donde existió progresión en los pacientes donde si la hubo se encuentra además que si consideramos a los factores bioquímicos propiamente como progresión solo en el 63.2% de los casos no existió progresión del cáncer, es por ello que como se mencionó previamente se acepta una hipótesis alterna, debido a esa variable que modifica el panorama, sin embargo, podría modificarse realizándose un estudio con mayor población.

Finalmente, respecto a la supervivencia libre de progresión se puede asegurar por lo menos en esta investigación que en aquellos donde la progresión fue en retroperitoneo la media de supervivencia libre de progresión fue mayor, siendo esta de 23.96 meses en comparación con los 17.79 meses en aquellos donde la progresión fue en testículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SEER Cancer Statistics Factsheets: Testicular Cancer. National Cancer Institute. Bethesda MD. 2021. Disponible en <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/testis.html>. Accedido el día 8 de diciembre de 2021.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7-30. Available at: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21590>. Accedido el día 8 de diciembre de 2021.
3. GLOBOCAN 2021. https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?mode=cancer&group_populations=1&multiple_cancers=1&sexes=1&cancers=28&populations=32_44_52_68_76_84_152_170_188_192_214_218_222_254_312_320_328_332_340_388_474_484_558_591_600_604_630_662_740_780_858_862&bar_mode=grouped&types=1
4. Znaor, A., Lortet-Tieulent, J., Jemal, A. & Bray, F. International variations and trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur. Urol.* 65, 1095–1106 (2014).
5. Gurrola-Ortega A, Sánchez-Núñez JE, Rivera-Astorga H, Magaña-González JE, Sarabia-Estrada RC, Garduño-Arteaga LM, Manzanilla-García HA, Jaspersen Gastelum J. Cáncer testicular: incidencia, epidemiología y etiología. Cinco años de experiencia en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. *Rev Mex Urol.* 2018 sept-oct;78(5):347-353.
6. Sedano-Basilio, J. E., Mayorga-Gómez, E., Garza-Sainz, G., Cornejo-Dávila, V., de Meneses, I. U. T., Palmeros-Rodríguez, A. M., ... & Pacheco-Gahbler, C. (2016). Epidemiología de los tumores genitourinarios en una década. *Revista Mexicana de Urología*, 76(3), 131-140.
7. Martínez-Sánchez, Y. L., Escudero-de los Ríos, P. M., Arias-Flores, R., & Barrios-Bautista, F. (2013). Epidemiología del cáncer en pacientes adultos del hospital de oncología del centro médico siglo XXI, Instituto Mexicano del seguro social. *Cirugía y Cirujanos*, 81(6), 508-516.
8. Cheng L, Albers P, Berney DM, Feldman DR, Daugaard G, Gilligan T, Looijenga LHJ. Testicular cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Oct 5;4(1):29.
9. Cook MB, Akre O, Forman D, Madigan MP, Richiardi L, McGlynn KA. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer—experiences of the son. *Int J Epidemiol* 2010; 39: 1605–18.
10. Lerro CC, McGlynn KA, Cook MB. A systematic review and meta-analysis of the relationship between body size and testicular cancer. *Br J Cancer* 2010; 103: 1467–74.
11. Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. *J Clin Oncol* 2014; 32 (34): 3817-3823.
12. Mortensen, M. S. et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur. Urol.* 66, 1172–1178 (2014).
13. Kier, M. G. et al. Prognostic factors and treatment results after bleomycin, etoposide, and cisplatin in germ cell cancer: a population-based study. *Eur. Urol.* 71, 290–298 (2017).
14. Oosterhuis, J. W. & Looijenga, L. H. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat. Rev. Cancer* 5, 210–222 (2005).

15. Cheng, L., Lyu, B. & Roth, L. M. Perspectives on testicular germ cell neoplasms. *Hum. Pathol.* 59, 10–25 (2017).
16. Strohmeier T, Peter S, Hartmann M et al. Expression of the hst-1 and c-kit protooncogenes in human testicular germ cell tumors. *Can. Res.* 1991; 51: 1811–6.
17. Goddard NC, McIntyre A, Summersgill B, Gilbert D, Kitazawa S, Shipley J. KIT and RAS signalling pathways in testicular germ cell tumours: new data and a review of the literature. *Int J Androl* 2007; 30: 337–49.
18. Tian Q, Frierson HF Jr, Krystal GW, Moskaluk CA. Activating c-kit gene mutations in human germ cell tumors. *Am J Pathol* 1999; 154: 1643–47.
19. Biermann K, Göke F, Nettersheim D, et al. c-KIT is frequently mutated in bilateral germ cell tumours and down-regulated during progression from intratubular germ cell neoplasia to seminoma. *J Pathol* 2007; 213: 311–18.
20. Litchfield K, Summersgill B, Yost S et al. Whole-exome sequencing reveals the mutational spectrum of testicular germ cell tumours. *Nat. Commun.* 2015; 6: 5973.
21. Lin K, Sharangpani R: Screening for testicular cancer: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 153 (6): 396-9, 2010
22. American Cancer Society. Can testicular cancer be found early? http://www.cancer.org/cancer/testicularcancer/detailed_guide/testicularcancer-detection. Accedido el día 8 de febrero del 2022.
23. Baird DC, Meyers GJ, Hu JS. Testicular Cancer: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2018;97(4):261-268
24. Rajpert-De Meyts E, McGlynn KA, Okamoto K, Jewett MA, Bokemeyer C. Testicular germ cell tumours. *Lancet.* 2016;387(10029):1762-1774
25. Dieckmann KP, Frey U, Lock G. Contemporary diagnostic work-up of testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol.* 2013;10(12):703-712
26. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4
27. Pierorazio, P.M., et al. Performance Characteristics of Clinical Staging Modalities for Early Stage Testicular Germ Cell Tumors: A Systematic Review. *J Urol*, 2020. 203: 894.
28. Feldman, D.R., et al. Brain Metastases in Patients With Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Treatment Options--An Analysis From the Global Germ Cell Cancer Group. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 345.
29. Beyer, J., et al. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol*, 2013. 24: 878.
30. Barlow, L.J., et al. Serum tumor markers in the evaluation of male germ cell tumors. *Nat Rev Urol*, 2010. 7: 610.
31. Mead, G.M., et al. The International Germ Cell Consensus Classification: a new prognostic factorbased staging classification for metastatic germ cell tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1997. 9: 207.
32. Gilligan, T.D., et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 3388
33. Dieckmann, K.P., et al. Serum Tumour Markers in Testicular Germ Cell Tumours: Frequencies of Elevated Levels and Extents of Marker Elevation Are Significantly Associated with Clinical Parameters and with Response to Treatment. *Biomed Res Int*, 2019. 2019: 5030349

34. Egan J, Cheaib JG, Biles MJ, et al. Testis-sparing surgery: a single institution experience. *Urology* 2021;147:192-198.
35. Fossa SD, Chen J, Schonfeld SJ, et al. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. men. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1056-1066
36. Nason, G.J., et al. Partial orchiectomy: The Princess Margaret cancer centre experience. *Urol Oncol*, 2020. 38: 605 e19.
37. Scandura, G., et al. Incidentally detected testicular lesions <10 mm in diameter: can orchidectomy be avoided? *BJU Int*, 2018. 121: 575.
38. Skoogh, J., et al. Feelings of loss and uneasiness or shame after removal of a testicle by orchidectomy: a population-based long-term follow-up of testicular cancer survivors. *Int J Androl*, 2011. 34: 183.
39. Moch, H., et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*, 2016. 70: 93.
40. Verrill, C., et al. Reporting and Staging of Testicular Germ Cell Tumors: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Testicular Cancer Consultation Conference Recommendations. *Am J Surg Pathol*, 2017. 41: e22.
41. Brierley, J.E., et al., *The TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition*. 2016.
42. Boormans, J.L., et al. Testicular Tumour Size and Rete Testis Invasion as Prognostic Factors for the Risk of Relapse of Clinical Stage I Seminoma Testis Patients Under Surveillance: a Systematic Review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol*, 2017.
43. Zengerling, F., et al. Prognostic factors for tumor recurrence in patients with clinical stage I seminoma undergoing surveillance-A systematic review. *Urol Oncol*, 2017.
44. Albers, P., et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol*, 2003. 21: 1505.
45. Blok, J.M., et al. Lymphovascular invasion and presence of embryonal carcinoma as risk factors for occult metastatic disease in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumour: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2020. 125: 355.
46. Amin MB, Edge SB, Greene F, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017
47. Høie-Hansen, C.E., et al. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *Ann Oncol*, 2005. 16: 863.
48. Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol* 2014; 66 (6): 1172-1178.
49. Honecker F, Aparicio J, Berney D et al. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (8): 1658-1686.
50. Tandstad T, Ståhl O, Dahl O et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Ann Oncol* 2016; 27 (7): 12991304

51. Giannatempo P, Pond GR, Sonpavde G et al. Treatment and Clinical Outcomes of Patients with Teratoma with Somatic-Type Malignant Transformation: An International Collaboration. *Journal of Urology* 2016; 196 (1): 95-100
52. Cullen M, Huddart R, Joffe J et al. The 111 Study: A Single-arm, Phase 3 Trial Evaluating One Cycle of Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin as Adjuvant Chemotherapy in High-risk, Stage 1 Nonseminomatous or Combined Germ Cell Tumours of the Testis. *Eur Urol* 2020; 77 (3): 344-351.
53. Krege, S., et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol*, 2008. 53: 478
54. Horwich, A., et al. Neoadjuvant carboplatin before radiotherapy in stage IIA and IIB seminoma. *Ann Oncol*, 2013. 24: 2104
55. Culine, S., et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol*, 2007. 18: 917.
56. Giannatempo, P., et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol*, 2015. 26: 657.
57. Donohue, J.P., et al. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: the Indiana University experience (1965 to 1989). *J Urol*, 1995. 153: 85.
58. Fizazi, K., et al. A risk-adapted study of cisplatin and etoposide, with or without ifosfamide, in patients with metastatic seminoma: results of the GETUG S99 multicenter prospective study. *Eur Urol*, 2014. 65: 381.
59. de Wit, R. Refining the optimal chemotherapy regimen in good prognosis germ cell cancer: interpretation of the current body of knowledge. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 4346.
60. Grimson, P.S., et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ cell tumors: updated analysis of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 2010. 102: 1253.
61. Gillissen, S., et al. Redefining the IGCCCG classification in advanced non-seminoma. *Annals of Oncology*, 2019. 30: v357.
62. de Wit, R., et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer*, 1998. 78: 828.
63. Nichols, C.R., et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol*, 1998. 16: 1287.
64. Massard, C., et al. Poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumours (NSGCTs): should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? *Ann Oncol*, 2010. 21: 1585
65. Gillissen, S., et al. Low-dose induction chemotherapy with Baby-BOP in patients with metastatic germ-cell tumours does not compromise outcome: a single-centre experience. *Ann Oncol*, 2010. 21: 1589.

66. Heidenreich A, Pfister D. Retroperitoneal lymphadenectomy and resection for testicular cancer: an update on best practice. *Ther Adv Urol* 2012; 4 (4): 187-205.
67. Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A et al. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. *Ann Oncol* 2008; 19 (2): 259-264.
68. Beyer J, Albers P, Altena R et al. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol* 2013; 24 (4): 878-888
69. Carver, B.S., et al. Improved clinical outcome in recent years for men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 5603.
70. Kollmannsberger, C., et al. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 537.
71. Ehrlich, Y., et al. Long-term follow-up of Cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors: is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? *J Clin Oncol*, 2010. 28: 531.
72. Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevis C et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28 (33): 4906-4911.
73. Pico JL, Rosti G, Kramar A et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005; 16 (7): 1152-1159.
74. Fujiwara M, Hayashi T, Takeda H, et al. Cisplatin, Gemcitabine, and Paclitaxel as a Salvage Second-Line Therapy for Metastatic Germ-Cell Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2021;19(1):e6-e11.
75. Oechsle, K., et al. Patterns of relapse after chemotherapy in patients with high-risk nonseminomatous germ cell tumor. *Oncology*, 2010. 78: 47.
76. Necchi, A., et al. Combination of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine (TPG) for multiple relapses or platinum-resistant germ cell tumors: long-term outcomes. *Clin Genitourin Cancer*, 2014. 12: 63.
77. Nicolai N, Necchi A, Gianni L, et al. Long-term results of a combination of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine for salvage therapy in male germ-cell tumours. *BJU Int*. 2009;104(3):340-346.
78. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2005;23(27):6549-6555
79. Loehrer PJ Sr, Lauer R, Roth BJ, Williams SD, Kalasinski LA, Einhorn LH. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide [published correction appears in *Ann Intern Med* 1988 Nov 15;109(10):846]. *Ann Intern Med*. 1988;109(7):540-546.
80. Fizazi K, Gravis G, Flechon A, et al. Combining gemcitabine, cisplatin, and ifosfamide (GIP) is active in patients with relapsed metastatic germ-cell tumors (GCT): a prospective multicenter GETUG phase II trial. *Ann Oncol*. 2014;25(5):987-991.
81. Unión C de diputados del HC de la. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigaciones para la Salud. Ley Gen Salud [Internet]. 1987;DOF

ANEXOS

Cuadro 1.

pT (Tumor primario)			
pTx Tumor primario no puede ser evaluado			
pT0 No evidencia de Tumor Primario			
pTis Neoplasia intratubular germinal (Carcinoma in situ)			
pT1 Tumor limitado a testículo y epidídimo sin invasión vascular/linfática; El tumor puede invadir la túnica albugínea pero no la túnica vaginal.			
pT2 Tumor limitado a testículo y epidídimo con invasión vascular/linfática, o tumor que se extiende a través de la túnica albugínea con afectación de la túnica vaginal.			
pT3 El tumor invade el cordón espermático con o sin invasión vascular/linfática			
pT4 El tumor invade el escroto con o sin invasión vascular/linfática			
N – Ganglios linfáticos regionales - Clínico			
Nx Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados			
N0 Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales			
N1 Metástasis con una masa de ganglio linfático de 2 cm o menos en su mayor dimensión o múltiples ganglios linfáticos, ninguno de más de 2 cm en su mayor dimensión			
N2 Metástasis con una masa en los ganglios linfáticos de más de 2 cm pero no más de 5 cm en su mayor dimensión; o más de 5 ganglios positivos, ninguno mayor de 5 cm; o evidencia de extensión extraganglionar del tumor			
N3 Metástasis con una masa en los ganglios linfáticos de más de 5 cm en su mayor dimensión			
pN – Ganglios linfáticos regionales - Patológico			
Nx Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados			
N0 Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales			
N1 Metástasis con una masa de ganglio linfático de 2 cm o menos en su mayor dimensión y 5 o menos ganglios positivos, ninguno de más de 2 cm en su mayor dimensión			
N2 Metástasis con una masa en los ganglios linfáticos de más de 2 cm pero no más de 5 cm en su mayor dimensión; o más de 5 ganglios positivos, ninguno mayor de 5 cm; o evidencia de extensión extraganglionar del tumor			
N3 Metástasis con una masa en los ganglios linfáticos de más de 5 cm en su mayor dimensión			
M - Metástasis			
Mx La metástasis a distancia no se puede evaluar.			
M0 Sin metástasis a distancia			
M1 Metástasis a distancia			
M1a Ganglio(s) linfático(s) no regional(es) o metástasis pulmonar			
M1b Metástasis a distancia que no sean ganglios linfáticos no regionales y pulmón			
S - Marcadores tumorales (Prequimioterapia)			
Sx Estudios de marcadores séricos no disponibles o no realizados			
S0 Niveles de estudio de marcadores séricos dentro de los límites normales			
	LDH (U/I)	HGC (mIU/mL)	AFP (ng/mL)
S1	<.15 x N y	< 5,000 y	<1,000
S2	1.5x10 x N o	< 5,000-50,000 o	1,000-10,000
S3	> 10 x N y	>50,000 o	>10,000

N: indica el límite superior normal

Cuadro 2.

Estadio Clínico				
Estadio 0	pTis	N0	M0	S0
Estadio I	pT1-4	N0	M0	SX
Estadio IA	pT1	N0	M0	S0
Estadio IB	pT2-pT4	N0	M0	S0
Estadio IS	Cualquier pT/Tx	N0	M0	S1-3
Estadio II	Cualquier pT/Tx	N1-N3	M0	SX
Estadio IIA	Cualquier pT/Tx	N1	M0	S0
	Cualquier pT/Tx	N1	M0	S1
Estadio IIB	Cualquier pT/Tx	N2	M0	S0
	Cualquier pT/Tx	N2	M0	S1
Estadio IIC	Cualquier pT/Tx	N3	M0	S0
	Cualquier pT/Tx	N3	M0	S1
Estadio III	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1a	SX
Estadio IIIA	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1a	S0
	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1a	S1
Estadio IIIB	Cualquier pT/Tx	N1-N3	M0	S2
	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1a	S2
Estadio IIIC	Cualquier pT/Tx	N1-N3	M0	S3
	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1a	S3
	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1b	Cualquier S

Cuadro 3.

Grupo de buen pronóstico	
<i>No seminoma</i> SLP a 5 años 90% Supervivencia a 5 años 96%	Todos los criterios siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Primario testicular o retroperitoneal • Sin metástasis viscerales no pulmonares • AFP < 1,000 ng/mL • β-HGC < 5,000 IU/L (1,000 ng/mL) • DHL < 1.5x LSN
<i>Seminoma</i> SLP a 5 años 89% Supervivencia a 5 años 95%	Todos los criterios siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Cualquier sitio primario • Sin metástasis viscerales no pulmonares • AFP normal • Cualquier valor de β-HGC • Cualquier valor de DHL
Grupo de pronóstico intermedio	
<i>No seminoma</i> SLP a 5 años 78% Supervivencia a 5 años 89%	Cualquiera de los criterios siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Primario testicular o retroperitoneal • Sin metástasis viscerales no pulmonares • AFP > 1,000 ng/mL o • β-HGC 5,000 a 50,000 IU/L (1,000 ng/mL) o • DHL 1.5 – 10 x LSN

<i>Seminoma</i> SLP a 5 años 79% Supervivencia a 5 años 88%	Todos los criterios siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Cualquier sitio primario • Sin metástasis viscerales no pulmonares • AFP normal • Cualquier valor de β-HGC • Cualquier valor de DHL
Grupo de pronóstico pobre	
<i>No seminoma</i> SLP a 5 años 54% Supervivencia a 5 años 67%	Cualquiera de los criterios siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Primario mediastinal • Metástasis viscerales no pulmonares • AFP > 10,000 ng/mL o • β-HGC > 50,000 IU/L (10,000 ng/mL) o • DHL > 10 x LSN

LSN: Límite superior normal, SLP: supervivencia libre de progresión, AFP: alfafetoproteína, DHL: deshidrogenasa láctica, β -HGC: hormona gonadotropina coriónica fracción beta

Cuadro 4.

Fármaco	Dosis	Duración de los ciclos
Cisplatino	20mg/m ²	Día 1 a 5
Etópósito	100mg/m ²	Día 1 a 5
Bleomicina	30UI	Día 1, 8 y 15

Cuadro 5.

Esquema	Fármaco	Dosis	Duración de los ciclos
PEI/VIP	Cisplatino	20mg/m ²	Día 1 a 5
	Etópósito	75-100mg/m ²	Día 1 a 5
	Ifosfamida	1.2g/m ²	Día 1 a 5
TIP	Cisplatino	25mg/m ²	Día 2 a 5
	Ifosfamida	1.5g/m ²	Día 2 a 5
	Paclitaxel	250mg/m ²	Día 1 infusión 24 horas
	Esquema alternativo		
GIP	Cisplatino	20mg/m ²	Día 1 a 5
	Ifosfamida	1.2g/m ²	Día 1 a 5
	Paclitaxel	175mg/m ²	Día 1 y 3, infusión de 3 horas
GIP	Cisplatino	20mg/m ²	Día 1 a 5
	Ifosfamida	1200mg/m ²	Día 1 a 5
	Gemcitabina	1000mg/m ²	Día 1 y 5

Cuadro 6.

Puntos	-1	0	1	2	3
Variable					
Histología	Seminoma	No seminoma			
Sitio primario		Gonadal	Retroperitoneal		Mediastinal
Respuesta		RC/RPm-	RPm+/EE	PE	
Intervalo libre de progresión		>3 meses	<3 meses		
AFP		Normal	<1000	>1000	
β -HGC		<1000	1000		
Metástasis a hueso, hígado o cerebro		No	Sí		

Usando estas variables se estratificaron en 5 grupos:

Cuadro 7.

N=1435	N	%	Hazard Ratio (HR)	SLP 2 años (%)	SG a 3 años (%)
Muy bajo	76	5.3	1	75.1	77
Bajo	257	17.9	2.07	52.6	69
Intermedio	646	45	2.88	42.8	57.3
Alto	351	24.5	4.81	26.4	31.7
Muy Alto	105	7.3	8.95	11.5	14.7
Datos perdidos	159	-	-	-	-

Anexo 2.

Hoja de recolección de datos

Datos generales.

Número consecutivo: _____

Edad de diagnóstico: _____ Año de diagnóstico: _____

Evolución clínica.

Meses de seguimiento: _____

Fecha de diagnóstico	Fecha inicial del tratamiento de 1ª línea	Fecha final del tratamiento de 1ª línea	Fecha de progresión de la enfermedad	Fecha de la progresión de la enfermedad	Fecha inicial del tratamiento de 2ª línea	Fecha final del tratamiento de 2ª línea	Supervivencia libre de progresión	Tasa de respuesta

IGCCCG	IGCCCG-2	Sitio de metástasis	Esquema de primera línea	Descontinuación del tratamiento	Causa de discontinuación del tratamiento	ECOG	Reducción de dosis	AFP

LDH	β -HGC	Neutrófilos	Plaquetas	Hemoglobina	Náusea	Diarrea	Neuropatía sensorial periférica	Lesión Renal Aguda