

UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA HUMANA



**“FACTORES PRONOSTICO DE SOBREVIDA A LARGO PLAZO LUEGO DE
UNA RESPUESTA COMPLETA A QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA
BASADA EN CISPLATINO EN PACIENTES CON SEMINOMA TESTICULAR
AVANZADO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
NEOPLASICAS ENTRE EL PERIODO DE ENERO 1990-DICIEMBRE 2010”**

TESIS
PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE:
MEDICO CIRUJANO
PRESENTADA POR:
Bach. DIANA ISABEL RIOS MAMANI

TACNA – PERU

2015

RESUMEN

Introducción: La clasificación del IGCCCG, usada universalmente para el manejo de seminomas metastásicos, podría subestimar el valor predictivo de otros factores pronósticos. Nuestro objetivo fue identificar los factores pronósticos para la supervivencia de pacientes con seminoma testicular avanzado quienes lograron respuesta completa a quimioterapia de primera línea basada en cisplatino. **Materiales y Métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo en 101 pacientes con seminoma testicular avanzado que recibieron quimioterapia de primera línea basada en cisplatino desde 1990 al 2010. Se recolectaron parámetros que pudieran influir en la supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP). Para el análisis univariado se usó el método de Kaplan-Meier y para el multivariado la regresión Cox. **Resultados:** La media de seguimiento fue de 8.4 años. 9 pacientes fallecieron y 16 presentaron recurrencia. Las tasas de SG y SLP fueron de 91% y 84% a los 10 años. En el análisis univariado, el tamaño del tumor testicular ≥ 5.5 cm, la metástasis retroperitoneal ≥ 16 cm, y valor de LDH prequimioterapia ≥ 2.4 límite superior normal mostraron influenciar adversamente la SG y la SLP, en tanto que la edad ≤ 36 años, influenció adversamente la SLP. En el análisis multivariado, solo la presencia de una masa retroperitoneal ≥ 16 cm mostró influenciar adversamente la SG ($p=0.04$) y la SLP ($p=0.05$). La edad ≤ 36 años ($p=0.03$) fue un factor independiente en predecir menor SLP. **Discusión:** El uso de estos nuevos factores, podría servir para la elaboración de modelos pronósticos que guíen el seguimiento y manejo de pacientes con seminoma testicular avanzado. **Palabras Clave:** Seminoma testicular avanzado, quimioterapia, respuesta completa, cisplatino, tamaño de metástasis retroperitoneal, tamaño de tumor testicular

Abstract:

Introduction: The IGCCCG classification, used universally to guide the management of metastatic seminomas may underestimate the predictive value of other prognostic factors. Our objective was to identify the prognostic factors that can affect survival of patients with advanced testicular seminoma who achieved a complete response to first line cisplatin based chemotherapy. **Materials and Methods:** A retrospective analysis was carried out on 101 patients with advanced testicular seminoma between 1990 and 2010. Data regarding parameters that may influence the overall survival (OS) or progression free survival (PFS) were collected from clinical records. Univariate analysis was performed using the Kaplan-Meier method, while Cox regression modeling was used for multivariate analysis. **Results:** The mean follow up time was 8.4 years. 9 patients died and 16 developed relapse. The 10 year OS and PFS rates were 91% and 84%. In univariate analysis, testicular tumor size ≥ 5.5 cm, size of retroperitoneal metastases ≥ 16 cm and prechemotherapy LDH $\geq 2.4 \times$ Upper Normal Level (UNL) showed an adverse effect over OS and PFS. Also, age ≤ 36 years showed an adverse effect over PFS. Multivariate analysis showed size of retroperitoneal metastases ≥ 16 cm as the only prognostic factor for OS ($p=0.04$) and PFS ($p=0.05$). Age ≤ 36 years ($p=0.03$) was also an independent prognostic factor for PFS. **Discussion:** The use of these factors may assist the elaboration of new prognostic models that can guide the follow-up and management of patients with advanced testicular seminomas. **Key Words:** Advanced testicular seminoma, chemotherapy, complete response, cisplatin, retroperitoneal metastases size, testicular tumor size.

DEDICATORIA

“Con todo mi cariño y mi amor para las personas que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños y objetivos por siempre estar apoyándome tanto en momentos difíciles como en momentos alegres, por motivarme y guiarme cuando pensaba que todo estaba perdido y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, a ustedes por siempre mi corazón y mi agradecimiento.

Los quiero mucho.

Papá German y mamá Marina

“A mi hermano Sergio por ser mi complice y consejero ; apoyándome en momentos difíciles; a mi tía Reyna, prima Iveth y Abuelita Ceferina quienes me dieron todo su amor en este largo camino y a todos aquellos que participaron directa o indirectamente en la elaboración de esta tesis”

¡Gracias a ustedes!

Mi familia

INDICE

ABSTRACT.....	2
DEDICATORIA.....	4
INDICE.....	5
INTRODUCCIÓN.....	8
CAPITULO I.....	10
EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	10
1.1 Fundamentación del Problema.....	10
1.2 Formulación del Problema.....	10
1.3 Objetivos de la Investigación.....	11
1.3.1. Objetivo General.....	11
1.3.2. Objetivos Específico.....	11
1.4 Justificación.....	11
1.5 Definición de términos.....	12
CAPITULO II REVISIÓN BIBLIOGRAFICA.....	16
2.1 Antecedente de la investigación.....	16
2.2 Marco Teórico.....	16
2.1.1 Definición y consideraciones epidemiológicas.....	26
2.1.2 Características clínicas, Diagnóstico y Estadíaje.....	27
2.1.3 Tratamiento del Tumor Primario.....	28
2.1.3.1 Orquiectomía radical.....	28
2.1.3.2 Tratamiento de Acuerdo a Estadio Clínico.....	28

2.1.3.3 Tratamiento de Rescate.....	31
2.1.4 Sobrevida, Factores Pronósticos y Respuesta a Quimioterapia en Testicular Avanzado.....	32
2.1.5 Modelos Pronósticos y LDH prequimioterapia en Seminoma Avanzado.....	33
CAPITULO III HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES.....	35
3.1 Hipótesis.....	35
3.2 Operacionalización de las variables.....	35
CAPITULO IV METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	37
4.1 Diseño (clasificación).....	37
4.2 Ámbito de estudio.....	37
4.3 Población y muestra.....	37
4.3.1. Criterios de Inclusión.....	38
4.3.2. Criterios de Exclusión.....	38
4.4 Instrumentos de Recolección de datos.....	39
CAPITULO V PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS.....	40
5.1. Manejo de Datos.....	40
5.2. Obtención de estado de SG y SLR.....	40
5.3. Análisis Estadístico.....	40
CAPÍTULO VI:	
RESULTADOS.....	42
6.3 Características de los pacientes.....	43
6.4 Supervivencia y Recurrencia.....	44
6.5 Análisis Univariado.....	45
6.6 Análisis multivariado.....	47

CAPÍTULO VII: DISCUSIÓN.....	50
CAPÍTULO VIII: CONCLUSIONES.....	55
CAPITULO IX: RECOMENDACIONES.....	56
CAPITULO X: BIBLIOGRAFIA.....	57
ANEXOS.....	63

INTRODUCCIÓN

Los tumores de células germinales (TCG) representan el 95% de los cánceres testiculares en los varones entre los 15 a 35 años de edad, siendo el seminoma el tipo histológico más común (hasta 55% de los casos)¹. Estos tumores presentan una tasa de curación excelente, debida principalmente a que la gran mayoría son diagnosticados en estadios tempranos (estadio I, 70%), en el que la orquiectomía radical seguida de observación, radioterapia (RT) o carboxiplatino logra tasas de sobrevida global (SG) y sobrevida libre de progresión (SLP) que van del 95% al 100%. La enfermedad con evidencia de metástasis ganglionar retroperitoneal < 5 cm (Estadio IIA o IIB) también guarda un excelente pronóstico, con tasas de SG y SLR superiores al 90% luego de RT a ganglios pélvicos ipsilaterales y retroperitoneales o quimioterapia (QT) basada en cisplatino.²

A diferencia de los estadios I, IIA y IIB, la RT ha demostrado ser menos efectiva en los pacientes con enfermedad estadio IIC (metástasis ganglionar retroperitoneal ≥ 5 cm) y en pacientes con metástasis a distancia, donde solo alcanza aproximadamente un 70% de efectividad^{3,4}. En estos casos, la QT basada en cisplatino introducida a finales de los 70's por Einhorn y Col⁵ ha demostrado ser la estrategia de mayor efectividad en el manejo de los TCG testiculares avanzados y es actualmente el tratamiento de elección alcanzando tasas de curación que superan el 85%^{6,7,8}.

Pese a los excelentes resultados obtenidos con la QT basada en cisplatino, un número de pacientes no logran una respuesta duradera a la misma y desarrollan recurrencia meses después de lograr una remisión de la enfermedad, haciendo necesario el uso de terapias de segunda o tercera línea, las cuales muchas veces no son efectivas. Aunque se han descrito diversos factores pronósticos para los pacientes que recibieron QT basada en cisplatino, la utilidad de los mismos es aún controversial, debido al poco poder estadístico y la gran población heterogénea incluida en los reportes^{10,11}. La literatura latinoamericana carece de grandes estudios que evalúen estos tumores, no siendo el Perú la excepción. Por estos motivos el objetivo de esta tesis fue determinar los factores pronósticos para la SG y SLP a largo plazo en una cohorte de pacientes que

completaron una QT de primera línea basada en cisplatino luego de ser sometidos a orquiectomía radical en el Instituto Nacional de Enfermedad Neoplásicas (INEN) entre el periodo 1990 - 2010.

CAPITULO I

EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 Fundamentación del Problema

Durante las últimas décadas, se ha observado un incremento constante de la incidencia de TCG en los países industrializados¹. Si este crecimiento también se está dando en países latinoamericanos como el Perú, es un tema aún desconocido, y esto se debe principalmente a la falta de estudios clínicos en esta región del mundo.

A la fecha, en la Latinoamérica, solo existen estudios sobre resultados obtenidos con QT a corto plazo y en un número reducido de pacientes. Esto se extiende también a todo el mundo, donde los reportes de resultados a largo plazo con QT basada en cisplatino han sido muy escasos^{6,9-12}. Más aún, los pocos estudios existentes, han incluido en sus series pacientes con seminomas testiculares metastásicos no voluminosos (metástasis ganglionar retroperitoneal <5 cm) o con localizaciones primarias extragonadales (mediastinal y retroperitoneal), hecho que puede haber limitado significativamente la búsqueda de factores pronósticos para el seminoma testicular avanzado específicamente (≥ 5 cm)⁹⁻¹². Por ejemplo, el seminoma extragonadal parece guardar un mejor pronóstico que el seminoma testicular avanzado^{6,12}. De igual forma, los estadios IIA y IIB, tratados con QT basada en cisplatino alcanzan una SG a 5 años de 100%, en tanto que la SLP es también del 100% para el estadio IIA tratado con QT¹³.

Se han presentado resúmenes de estudios preliminares en el INEN que identifican diferencias entre el seminoma testicular y extragonadal^{14,15}. Estos hallazgos nos indican que ambas localizaciones podrían guardar un pronóstico diferente, por lo que un estudio profundo y específico del seminoma testicular, es requerido a la brevedad.

1.2 Formulación del Problema

¿Cuáles son los factores pronósticos de SG y SLP a 10 años luego de una respuesta completa a QT de primera línea basada en cisplatino en pacientes con seminoma

testicular avanzado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre el Periodo 1990 – 2010?

1.3 Objetivos de la Investigación

1.3.1. Objetivo General

- a) Determinar los factores pronósticos que influyen en la SG y SLP a 10 años de pacientes con seminoma testicular avanzado luego de obtener una respuesta completa a la QT de primera línea basada en cisplatino en el INEN durante el periodo Enero 1990 a Diciembre 2010.

1.3.2. Objetivos Específicos

- a) Evaluar el valor pronóstico del tamaño tumoral sobre la SG y SLP a 10 años.
- b) Evaluar el valor pronóstico del tamaño de la metástasis ganglionar retroperitoneal sobre la SG y SLP a 10 años.
- c) Evaluar el valor pronóstico de los marcadores tumorales LDH y bHCG prequimioterapia sobre la SG y SLP a 10 años.
- d) Determinar el valor pronóstico del grupo de riesgo IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) sobre la SG y SLR a 5 y 10 años.
- e) Evaluar el valor pronóstico del régimen de quimioterapia administrado como primera línea sobre la SG y SLR a 10 años.

1.4 Justificación:

El abordaje científico de una patología poco conocida en Latinoamérica es de crítico interés para los países de habla hispana. Los diferentes avances en el manejo de esta neoplasia desde la introducción de la QT basada en cisplatino en Estados Unidos a finales de los años 70's, deben ser estudiados en un contexto regional, nacional e internacional que permita comparar nuestros resultados con los países desarrollados. Esto debido a que al igual que en otros tumores, las diferencias étnicas pueden ser

responsables de variaciones en la incidencia, características clínicas y factores pronósticos de esta neoplasia.

La información obtenida en la revisión de la extensa experiencia de la institución líder en el tratamiento de TCG en nuestro medio, permitirá extender el conocimiento de esta enfermedad a toda Latino América, para así impulsar la creación de registros y guías de manejo aplicables para nuestra población, los mismos que pueden ser de ayuda para guiar el manejo clínico en otras realidades con características similares a la nuestra.

1.5 Definición de términos

- a) **Tumor de Células Germinales:** Son todas aquellas neoplasias cuyo origen se encuentra en las células germinales primitivas de la gónada embrionaria. AL derivar de la línea de células madre totipotenciales, mantienen su capacidad multidiferenciativa para configurar potencialmente todos los tejidos y células del organismo²⁴.
- b) **Seminoma (tumor seminomatoso):** TCG homogéneo predominantemente solitario que contiene células uniformes con citoplasma claro y bordes bien definidos. Las células se disponen en nidos, rodeadas de tabiques fibrosos infiltrados por leucocitos. Presentan niveles de AFP normales y bHCG < 200 ng/mL y pueden ser extragonadales¹⁹.
- c) **No seminoma (tumor no seminomatoso):** Es un tumor que se forma en células germinales, e incluye varios tipos. El tipo más frecuente son los TCG mixtos, seguido del carcinoma embrionario, el teratoma, el coriocarcinoma y el seno endodermal. Se caracterizan por la elevación de de los niveles séricos de AFP, bHCG o ambos¹⁹.
- d) **Orquidectomía (orquiectomía):** Es la extirpación quirúrgica del testículo: la orquiectomía radical es aquella en la que además del testículo, se extraen las estructuras asociadas al mismo²⁵.

- e) **Observación clínica:** técnica de vigilancia clínica que permite la observación continua y programada, que incluye examen físico, imágenes, exámenes de laboratorio, con participación activa del paciente²⁵.
- f) **Radioterapia externa:** Es la terapia que utiliza radiaciones ionizantes generadas en una máquina y dirigidas al tumor desde fuera del paciente⁵³.
- g) **Quimioterapia:** El uso de drogas para eliminar células cancerosas, prevenir su reproducción o enlentecer su crecimiento⁵³.
- h) **Quimioterapia neoadyuvante:** Terapia que se inicia de manera previa a un tratamiento primario.⁵³
- i) **Rescate quirúrgico:** exploración quirúrgica del retroperitoneo, que se realiza posterior a la quimioterapia en pacientes operados por carcinoma germinal testicular y con marcadores tumorales que se han tornado negativos⁵⁴.
- j) **Rete testis:** Es una red con anastomosis de túbulos delgados localizados en el hilio del testículo que transportan el espermatozoides de los túbulos seminíferos al conducto deferente³⁴.
- k) **Terapia de rescate:** terapia que se aplica a los pacientes que no presentan respuesta completa al tratamiento de primera línea o que presentan recidiva después de una respuesta completa⁵⁴.
- l) **Grupo IGCCCG de buen pronóstico:** Todos los siguientes criterios: a) Cualquier sitio primario, b) Sin metástasis viscerales no pulmonares, c) AFP normal, d) Cualquier nivel de hCG, e) Cualquier nivel de LDH⁴².
- m) **Grupo IGCCCG de pronóstico intermedio:** Los siguientes criterios: a) Cualquier sitio primario, b) Metástasis viscerales no pulmonares, c) AFP normal, d) Cualquier nivel de hCG, e) Cualquier nivel de LDH⁴².

- n) **Masa residual:** Evidencia imagenológica de tumoración mediastinal en la evaluación de seguimiento luego de completar la quimioterapia de primera línea o los tratamientos de rescate⁴².
- o) **Sobrevida Global:** Proporción de personas dentro de un grupo que se espera que estén vivos después de un tiempo específico. Toma en consideración la muerte por cualquier causa. Para este proyecto será definido como el tiempo transcurrido desde el inicio de la quimioterapia de primera línea hasta la fecha de muerte (por cualquier causa) o último contacto.
- p) **Sobrevida Libre de Progresión:** Proporción de personas de un grupo tratado por cáncer quienes permanecen libres de progresión de enfermedad en un tiempo específico después del tratamiento. Para este proyecto será definido como el tiempo transcurrido desde el inicio de la quimioterapia de primera línea hasta la fecha documentada de progresión de enfermedad, luego de un periodo de remisión.
- q) **Respuesta completa a quimioterapia sola:** Desaparición de toda evidencia clínica, radiológica y bioquímica de enfermedad por un mínimo de 4 semanas después del último curso de quimioterapia de primera línea. La resección quirúrgica postquimioterapia de necrosis tisular o fibrosis sin evidencia patológica de seminoma viable también será considerada como respuesta completa a quimioterapia sola³⁶.
- r) **Respuesta completa a quimioterapia + cirugía:** Resección de todas las masas residuales postquimioterapia en cuyo examen anatómo-patológico se evidencia presencia de células de seminoma viables³⁶.
- s) **Respuesta parcial a quimioterapia:** Evidencia de masas residuales estables o que experimenten regresión con un diámetro ≤ 3 cm con marcadores tumorales séricos negativos y no evidencia clínica ni radiológica de progresión después de 2 años de seguimiento³⁶.

- t) **Respuesta incompleta a quimioterapia:** Toda respuesta que no sea completa a quimioterapia sola, completa a quimioterapia + cirugía o parcial a quimioterapia³⁶.
- u) **Respuesta favorable a quimioterapia:** Respuesta completa o parcial a quimioterapia.
- v) **Progresión de enfermedad:** Incremento del tamaño de las lesiones residuales o la aparición de nuevas lesiones y/o un incremento en los niveles de marcadores tumorales en los controles de laboratorio durante o dentro del primer mes de terminada la quimioterapia de inducción²⁴.
- w) **Seminoma testicular avanzado:** Estadio clínico IIC (seminoma testicular con masa ganglionar asociada > 5 cm en su dimensión mayor), estadios IIIA/B (seminoma testicular con metástasis pulmonar (MVP) y/o compromiso ganglionar supradiafragmático), o estadio IIIC (seminoma testicular con MVNP) de acuerdo al sistema de clasificación de la AJCC 2010⁵³.
- x) **Recurrencia de enfermedad:** Aparición de evidencia clínica, radiológica o laboratorial de enfermedad, luego de un periodo de remisión postquimioterapia de primera línea o luego de obtener remisión con quimioterapia de rescate por progresión de enfermedad⁵³.

CAPITULO II

REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

2.1 Antecedentes de la investigación

Estudio N. 1

Título: Advanced seminoma: treatment results, survival, and prognostic factors in 142 patients¹²

Título en español: Seminoma avanzado: resultados de tratamiento, sobrevida y factores pronósticos en 142 pacientes

Autores: Peter J. Mencil, Robert J. Motzer, Madhu Mazumdar, VaiaVlamis, Dean F. Bajorin, and George J. Bosl

Lugar: Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nueva York, Estados Unido.

Año: 1994

Los autores reportan un estudio retrospectivo de 142 pacientes con seminoma avanzado testicular y extragonadal, quienes recibieron quimioterapia basada en platino durante el periodo de Junio 1979 a Marzo 1992. El estudio incluyó 109 pacientes con seminoma testicular, 19 con seminoma mediastinal, 13 retroperitoneal y 1 con origen desconocido. Los regímenes empleados fueron: cisplatino, vinblastina, bleomicina, ciclofosfamida y dactinomicina (VAB-6) en 45 pacientes, VAB-6 alternando con etopósido y cisplatino (EP) en 2 pacientes (6 ciclos), EP en 60 pacientes y etopósido y carboplatino en 35 pacientes. 140 pacientes de 142 fueron evaluables para respuesta al tratamiento. La mediana de la duración del seguimiento fue de 42.9 meses. 130 (93%) pacientes lograron una respuesta favorable a la quimioterapia, 120 respuesta completa y 10 respuesta parcial. De los 120 con respuesta completa, 4 requirieron cirugía de masas residuales para lograr remisión de enfermedad. Los 10 pacientes con respuesta parcial permanecieron libres de enfermedad al momento del análisis. En total, 125 (88%)

pacientes se encontraban vivos al momento del análisis, en tanto que 121 (85%) permanecieron sin recurrencia de enfermedad después de una mediana de seguimiento de 43 meses. Las causas de muerte en 17 pacientes que fallecieron fueron seminoma progresivo en 14, sepsis por toxicidad hematológica en 2 e infarto de miocardio en 1 paciente. En el análisis univariado, la elevación de la HCG y la LDH estuvieron asociadas con una menor SG y SLR. Las conclusiones de los autores fueron que 4 ciclos de EP es una terapia altamente efectiva en los pacientes con seminoma avanzado, que los valores elevados de HCG y LDH están asociados a una menor SG y SLR, y finalmente, que la localización primaria extragonadal no es un factor asociado a menor SG o SLR.

Estudio N. 2

Título: International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers¹¹

Título en español: Clasificación del consenso internacional de células germinales: Un sistema de estadiaje basado en factores pronósticos para los cánceres de células germinales metastásicos.

Autores: International Germ Cell Cancer Collaborative Group

Lugar: Estudio multicéntrico

Año: 1997

Los autores reportaron un estudio colaborativo de datos clínicos procedentes de 10 países de pacientes con tumores de células germinales metastásicos con quimioterapia basada en cisplatino. Se realizó un análisis multivariado para factores de pronósticos de SLR y SG. Asimismo se construyeron modelos pronósticos los cuales fueron validados en un grupo de datos independientes. Se encontraron disponibles en 5202 pacientes con tumores de células germinales no seminomatosos y 660 pacientes con seminomas. La mediana del tiempo de sobrevida fue de 5 años. Para los tumores no seminomatosos se

identificaron los siguientes factores pronósticos adversos: localización primaria mediastinal; nivel de elevación de alfa fetoproteína (AFP), HCG, y LDH; y presencia de metástasis viscerales no pulmonares, como al hígado, hueso, y cerebro. Para el seminoma, el factor pronóstico adverso predominante fue la presencia de metástasis viscerales no pulmonares. La mediana del seguimiento de los pacientes con seminomas fue de 5 años, y el 87% de pacientes al menos tuvo 2 años de seguimiento postquimioterapia. La progresión de enfermedad ocurrió en 127 pacientes con una SLR de 5 años siendo de 81% (78%, 84%). 102 pacientes fallecieron, y la SG a 5 años fue de 85% (82%, 88%). De particular importancia fue la falta de impacto pronóstico de la localización primaria extragonadal y falta de asociación de pronóstico adverso con la presencia de metástasis viscerales no pulmonares, más notablemente hígado y cerebro. Por simplicidad y comparabilidad con el análisis de pacientes con tumores no seminomatosos, solo se usó como factor la presencia o ausencia de metástasis viscerales no pulmonares. En el análisis multivariado de los pacientes con seminoma, esta última variable demostró ser predictiva de menor SG y SLR, al igual que la presencia de metástasis supraclaviculares y la elevación de la LDH >2 x el límite superior normal. La presencia de metástasis pulmonar y la elevación de la HCG fueron de significancia límite. La integración de estos factores produjo los siguientes grupos: buen pronóstico que constituyó el 60% de tumores de células germinales con una tasa de SG a 5 años de 91% (89% a 93%); grupo de pronóstico intermedio, constituyó el 26 % de los tumores de células germinales con una tasa de SG a 5 años de 79% (75% a 83%); y pronóstico pobre, constituyó el 14% de tumores de células germinales (todos con tumores no seminomatosos) con una tasa de SG a 5 años de 48%. Los autores concluyeron que la clasificación propuesta es fácilmente aplicable, y está en concordancia con todos los principales ensayos clínicos que se realizaban en aquel momento a nivel mundial. Además proponen que esta clasificación debería ser usada en la práctica clínica así como en el diseño y reporte de ensayos clínicos que busquen colaboración internacional.

Estudio N. 3

Título: Prognostic factors for patients with advanced seminoma treated with platinum-based chemotherapy⁹

Título en español: Factores pronósticos para pacientes con seminoma avanzado tratados con quimioterapia basada en platino.

Autores: S.D. Fossa, R.T.D. Oliver, S.P. Stenning, A. Honvich, P. Wilkinson, G. Read, G.M. Mead, J.T. Roberts, G. Rustin, M.H. Cullen, S.B. Kaye, S.J. Harland, P. Cook

Lugar: The Norwegian Radium Hospital, Department of Medical Oncology, Montebello, Oslo, Noruega; St Bartholomew's Medical School and Royal London Hospital, Londres; MRC Cancer Trials Office, Cambridge; Royal Marsden Hospital, Sutton; Christie Hospital, Manchester; Royal South Hants Hospital, Southampton; Northern Centre for Cancer Treatment, Newcastle; Mount Vernon Hospital, Middlesex; Queen Elisabeth Hospital, Birmingham; Western Infirmary, Glasgow; and Middlesex Hospital, Londres, Inglaterra.

Año: 1997

Los autores reportan los resultados de un análisis multicéntrico en 286 pacientes con seminoma avanzado tratados con quimioterapia basada en cisplatino en 10 unidades oncológicas europeas, en el que evaluaron los factores pronósticos para la SLR a 3 años. 236 pacientes no recibieron tratamiento previo, en tanto que 50 recibieron quimioterapia previa. Los pacientes que recibieron radioterapia previa tuvieron una de SLR de 69% en comparación con el 87% alcanzado por aquellos que se presentaron con diagnóstico de seminoma avanzado al diagnóstico ($p=0.009$). En el análisis univariado, la extensión y el sitio primario de la enfermedad antes de la quimioterapia y los niveles de LDH séricos (< 2 versus ≥ 2.0 x el límite superior normal) se correlacionaron con la SLR en los pacientes que no fueron tratados previamente, pero no en los pacientes que recibieron radioterapia previa. El análisis multivariado se realizó solo en los pacientes no irradiados previamente. La presencia de metástasis visceral no pulmonar y el nivel de LDH ≥ 2.0 x el límite superior normal demostraron ser factores pronósticos independientes de menor SLR. Basándose en estas variables, los autores construyeron 2 modelos pronósticos, los cuales fueron validados en 166 pacientes

externos comparables. Para el uso clínico, el modelo 2 fue el recomendado. El grupo de buen pronóstico en este modelo estuvo constituido por los pacientes en estadio seminoma II y cualquier nivel de LDH a la presentación, o los pacientes con estadio III y IV (solo con metástasis pulmonar) en quienes el nivel de LDH es $< 2 \times$ el límite superior normal. Estos pacientes guardan una tasa de SLR de 94% a los 3 años. El grupo de pronóstico pobre incluye a todos los pacientes con una tasa de SLP de 56%. Con este modelo pronóstico, la individualización de la aproximación terapéutica debería considerarse en los pacientes con seminoma avanzado y alto riesgo de toxicidad por quimioterapia.

Estudio N. 4

Título: Prognostic factors in patients (pts) with advanced metastatic seminoma (SEM) treated with either single agent carboplatin (CP) or cisplatin-based (DDP) combination chemotherapy (CTX): a meta-analysis of prospective European trials¹⁰

Título en español: Factores pronósticos en pacientes con seminoma metastásico avanzado tratados ya sea carboplatino como agente único o como quimioterapia combinada con cisplatino: Un metanálisis de ensayos clínicos prospectivos europeos

Autores: Carsten Bokemeyer, C. Kollmannsberger, A. Flechon, S. Stenning, J.-P. Droz, A. Horwich, C. Clemm, S. D Fossa, J.-T.Hartmann, C.-P.Rueckerl, L. Kanz, T. Oliver,

Lugar: Tuebingen University Hospital, Tuebingen, Germany; Centre Regional Léon Bérard, Lyon, Francia; MRC Clinical Trials Unit, Cancer Division, Londres, Inglaterra; Royal Marsden Hospital, Surrey, Inglaterra; Onkologische Praxis, Muenchen, Alemania; The Norwegian Radium Hospital, Oslo, Noruega; St. Bartholomew Hospital, London, Inglaterra.

Año: 2002

Los autores reportan un análisis de factores pronósticos basados en 3 ensayos clínicos prospectivos grandes realizados en 566 pacientes con seminoma metastásico avanzado (Inglaterra, Francia y Alemania) con énfasis al tipo de quimioterapia recibida

(combinada con cisplatino o carboplatino como quimioterapia única). La mediana de la edad de los pacientes fue de 37 años (rango, 15 – 71). 198 pacientes recibieron carboplatino y 368 recibieron quimioterapia basada en cisplatino. La localización del tumor primario fue testicular en 381 pacientes y 160 en extragonadales. 77 (14%) de los pacientes recibieron radioterapia previa por estadios de enfermedad I/II, los mismos que fueron tratados con cisplatino como tratamiento para la recurrencia. Los pacientes fueron clasificados como de buen pronóstico en 521 (92%) pacientes y de pronóstico intermedio en 45 pacientes de acuerdo a la IGCCCG. La respuesta general a la quimioterapia fue como sigue: respuesta completa/respuesta parcial – 92%. 101 pacientes (18%) desarrollaron recurrencia: las estrategias de rescate fueron: quimioterapia basada en cisplatino a altas dosis o quimioradioterapia. Después de una mediana de seguimiento de 4 años (rango, 0.5 – 19), 86% de los pacientes se encontraban vivos sin evidencia de enfermedad, 1% con enfermedad, 13% fallecieron (10% de seminoma metastásico y 3% por muerte no relacionada al seminoma). El análisis univariado reveló los siguientes factores negativos significativos para la SLR y la SG ($p < 0.05$): edad > 50 años, radioterapia previa, presencia de metástasis visceral (solo la SG), presencia de metástasis pulmonar y 2 o más sitios con metástasis. El tratamiento con carboplatino resultó en una tasa de SLR inferior en comparación a la quimioterapia con cisplatino (a los 2/5 años: 76%/73% versus 88%/88%; $p < 0.00001$). Sin embargo, no existió diferencias en la SG observada para los pacientes que recibieron carboplatino versus los que recibieron cisplatino. Los autores concluyeron que el pronóstico de los pacientes con enfermedad metastásica tratados con quimioterapia basada en cisplatino es excelente con tasas de SG a 5 años de 87%. Además, observaron que a pesar de un 15% de menor SLR de los pacientes tratados con carboplatino, no existió diferencia en la SG observada en comparación a los pacientes que recibieron cisplatino, aunque esto debido probablemente a la terapia de rescate efectiva con cisplatino brindada a estos pacientes.

Estudio N. 5

Título: Advanced seminoma - treatment results and prognostic factors for survival after first-line, cisplatin-based chemotherapy and for patients with recurrent disease - A single-institution experience in 145 patients⁶

Título en español: Seminoma avanzado - resultados del tratamiento y factores pronósticos de sobrevida luego de quimioterapia de primera línea basada en cisplatino y para pacientes con enfermedad recurrente – experiencia de una sola institución en 145 pacientes”.

Autores: Dany Gholam, Karim Fizazi, Marie-Jose Terrier-Lacombe, Pascale Jan, Stephane Culine, Christine Theodore.

Lugar: Instituto Gustave-Roussy Villejuif, Valle del Marne, Francia,

Año: 2003

Los autores reportan un estudio retrospectivo de 121 pacientes con seminoma testicular avanzado, 14 pacientes con seminoma mediastinal y 10 seminoma retroperitoneal tratado durante el periodo enero 1980 a diciembre 1999. 42 pacientes recibieron radioterapia previa debido a seminomas en estadios tempranos. Todos los pacientes con enfermedad en estadio IIIC tuvieron evidencia de metástasis hepática y/o a sistema nervioso central al momento de la presentación. La mediana de la edad de todos los pacientes fue de 39 años (rango 20 – 64 años). La distribución de los esquemas de quimioterapia fue: EP en 57 pacientes, BEP en 29 pacientes, VAB-6 en 26 pacientes, ifosfamida, vincristina y cisplatino (HOP) en 17 pacientes, y otros esquemas basados en cisplatino en 16 pacientes. Todos los pacientes fueron evaluables para respuesta. 130 pacientes (90%) lograron una respuesta completa a la quimioterapia alcanzando una tasa de SG a 5 años de 81%. El estadio clínico inicial de la enfermedad fue el único factor predictivo de menor SG y SLR tanto en el análisis univariado como multivariado. 31 (21%) pacientes presentaron recurrencia de enfermedad. La recurrencia en el hígado o en el sistema nervioso central fue el peor factor pronóstico, con una tasa de SG a 5 años de tan solo 7%, en comparación con el 58% reportado para los pacientes con metástasis linfática, pulmonar y ósea. 13 de los 16 pacientes con metástasis hepática o en sistema nervioso central fallecieron debido a progresión de enfermedad. La tasa de SG a 5 años de los pacientes con estadio IIC fue de 87%, en comparación con el 76% alcanzado por los pacientes con estadios IIIA/B y el 48% del estadio IIIC. De acuerdo a esta evidencia,

los autores concluyeron que los pacientes con seminoma avanzado guardar un buen pronóstico luego de recibir quimioterapia de primera línea basada en cisplatino. Sin embargo, la evidencia de metástasis a hígado o sistema nervioso central al momento de la recurrencia es un factor de mal pronóstico en estos pacientes.

Estudio N. 6:

Título: E400P in advanced seminoma of good prognosis according to the international germ cell cancer collaborative group (IGCCCG) classification: The spanish germ cell cancer group experience¹⁶

Título en español: E400P en seminoma avanzado de buen pronóstico de acuerdo a la clasificación internacional del grupo colaborativo de cáncer de células germinales: experiencia del grupo español de cáncer de células germinales.

Autores: J. A. Arranz Arija, X Garcia del Muro, J. Guma, J. Aparicio, R. Salazar, A. Saenz, J. Carles, M. Sanchez, J. R. Germa-Lluch en nombre del Grupo Español de Cáncer de Células Germinales,

Lugar: Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Institute Catalan of Oncology, Barcelona, Hospital Sam Joan de Reus, Hospital La Fe. Valencia, Hospital Sant Pau, Barcelona, Hospital Clínic Universitario Zaragoza, Hospital Ntra Sra del Mar, Barcelona. Hospital Ntra Sra de Aranzazu, San Sebastian, España

Año: 2001

Los autores reportan un estudio multicéntrico en 64 pacientes con diagnóstico de seminoma metastásico de buen pronóstico realizado entre 1994 y 1999. 49 pacientes tuvieron diagnóstico de seminoma avanzado al momento del diagnóstico, en tanto que 15 recibieron radioterapia previa. El régimen E400P consistió en cisplatino 25 mg/m²/día y etopósido 100 mg/m²/día por cuatro días, cada 3 semanas. Los estadios de acuerdo a la clasificación Royal Marsden fueron IIA y IIB en 53% y IIC-IV 47%. 23% tuvieron niveles elevados de HCG, 27% tuvieron LDH > 2 x N. 62 pacientes fueron de

buen pronóstico de acuerdo a la clasificación del consejo de investigación médica. La tasa de respuesta favorable fue de 98% (69% respuesta completa y 29% respuesta parcial). Después de una mediana de seguimiento de 34 meses, 7 (11%) pacientes tuvieron recurrencia de enfermedad. La neutropenia (32%) fue la toxicidad grado 3-4 más relevante. Otros efectos colaterales grados 3-4 estuvieron presentes en menos del 5% de pacientes. El tiempo a la recurrencia a 3 años fue de 89% para todos los pacientes, 91% para los estadios IIA y IIB y 87% para los estadios IIC-IV. La SG a 3 años fue de 97% para todos los pacientes, en tanto que esta fue de 95% para los estadios IIA y IIB. Los autores concluyeron que el régimen E400P fue un régimen altamente activo y seguro en el seminoma avanzado de buen pronóstico con bajas tasas de toxicidad.

Estudio N. 7:

Título: A risk-adapted study of cisplatin and etoposide, with or without ifosfamide, in patients with metastatic seminoma: results of the GETUG S99 multicenter prospective study¹⁷.

Título en español: Estudio Adaptado al Riesgo de Cisplatino y Etopósido con o sin Ifosfamida en pacientes con seminoma metastásico: resultados del estudio prospectivo GETUG S99.

Autores: Karim Fizazi, Rémi Delva, Armelle Caty, Christine Chevreau, Pierre Kerbrat,, Frederic Rolland, Frank Priou, Lionnel Geoffrois, Olivier Rixe, Philippe Beuzeboc, Jean-Pierre Malhaire, Stephane Culine, Marie-Stephanie Aubelle, Agnes Laplanche.

Lugar: 12 Hospitales de Francia.

Año: 2014

Los autores reportan los resultados de un ensayo clínico multicéntrico en el que buscaron evaluar la administración del régimen de QT adaptada al riesgo en pacientes con seminoma avanzado. En total, el estudio incluyó 132 pacientes. Todos los pacientes

clasificados como de buen pronóstico de acuerdo a la IGCCCG fueron tratados con 4 ciclos de cisplatino y etopósido (EP), en tanto que los pacientes clasificados como grupo de pronóstico intermedio recibieron 4 ciclos de cisplatino, etopósido e ifosfamida (VIP) con la administración concomitante de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 4.5 años (rango, 0.4 – 11.6 años). Entre los 108 (82%) pacientes que fueron clasificados como de buen pronóstico y recibieron 4 ciclos de EP, 47% desarrollaron neutropenia grado 3-4, en tanto que 12% desarrollaron neutropenia febril. Por otro lado, entre los 24 pacientes (18%) que fueron clasificados como de pronóstico intermedio y recibieron 4VIP+GSC-F, 36% desarrolló neutropenia grado 3-4, 23% neutropenia febril, 23% trombocitopenia, 23% anemia, y 1 muerte estuvo relacionado a toxicidad (n=1.4%). La tasa de sobrevida libre de progresión (SLP) fue del 93% (rango 85 – 97%) en el grupo de buen pronóstico y de 83% (rango, 63 – 93%) en el grupo de pronóstico intermedio (p=0.03 para SLP). La tasa de SG fue del 99% y 8% respectivamente para ambos grupos (p<0.005 para la SG). Solo 4 pacientes fallecieron debido al seminoma o su tratamiento. Los autores concluyeron que una política basada en un tratamiento adaptado al riesgo en el seminoma avanzado llevó a un excelente resultado con una tasa de SG del 96%.

Estudio 8:

Título: Chemotherapy intensification in patients with advanced seminoma and adverse prognostic factors¹⁸

Título en español: Intensificación de la Quimioterapia en Pacientes con seminoma avanzado y factores pronósticos.

Autores: Mikhail Fedyanin, Alexey Tryakin, Anatoly Bulanov, Anna Vybarava, Alexandra Tjulandina, Dzhennet Chekini, Olga Sekhinam, Konstantin Figurin, August Garin, Sergei Tjulandin

Lugar: Departamento de Farmacología Clínica y Quimioterapia. N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Kashirskoye Shosse, Moscú, Rusia

Año: 2015

Los autores reportan un estudio en el que buscaron identificar los factores pronósticos que influyen sobre la sobrevida de pacientes con seminoma diseminado clasificados como de buen pronóstico de acuerdo a la IGCCCG. Además, evaluaron el impacto de la intensificación del tratamiento en pacientes con factores pronósticos adversos. En una primera fase, analizaron los factores pronósticos de los pacientes con diagnóstico de seminoma metastásico que recibieron tratamiento entre 1986 al 2005. Solo encontraron 3 factores pronósticos adversos asociados con la SG luego de analizar 206 pacientes tratados con 3 ciclos de BEP: La metástasis retroperitoneal > 5 cm ($p<0.01$), la metástasis pulmonares ($p<0.01$) y el valor de LDH $\geq 2.25 \times$ límite superior normal. En un segundo análisis, los autores analizaron 34 pacientes tratados prospectivamente con una dosis intensificada de QT con 4BEP o 3 ciclos de BEP + 1 de EP. En esta fase prospectiva, se observó un incremento en la tasa de SG en el grupo que recibió QT intensificada (84% vs 100%). Los autores concluyeron que 4 ciclos con QT de inducción (4 BEP o 3 BEP + 1EP) mejora la SG de pacientes con seminoma metastásico con factores pronósticos adversos (metástasis retroperitoneal >5 cm, metástasis pulmonar y valor de LDH $\geq 2.25 \times$ límite superior normal).

2.2 Marco teórico

2.1.1. Definición y consideraciones epidemiológicas:

Los tumores de células germinales representan el 95% de todos los casos de cáncer testicular y son la neoplasia maligna más común en hombres con edades entre 15 y 35 años¹⁹. En el año 2010, se estimó un total de 350 muertes por cáncer testicular en los Estados Unidos, así como un total de 8480 casos nuevos¹⁹. Dentro de este grupo, el seminoma es el tipo histológico más frecuente, siendo 80% de ellos diagnosticados en estadio I. A diferencia de otras neoplasias malignas, el seminoma es altamente sensible a RT y QT, por lo que las tasas de curación son altísimas, incluso en los pacientes con enfermedad metastásica a la presentación²⁰. Existen tres subtipos histológicos: seminoma clásico (80%), espermatocítico (10 – 15%) y anaplásico (5 – 10%). El

seminoma clásico (típico) es comúnmente visto en la tercera década de la vida pudiéndose observar la presencia de elementos del sincitiotrofoblasto que suelen producir gonadotrofina coriónica humana (B-hCG) en algunos casos. El seminoma espermatocítico representa menos del 1% de los tumores testiculares y consiste en células de diferentes tamaños con un citoplasma teñido densamente y con núcleos esféricos. La mayoría de estos tumores ocurren en hombre por encima de los 50 años de edad y en general tienen un pronóstico bueno debido a su bajo potencial metastásico. El término seminoma anáplásico es dado al seminoma clásico asociado con una alta actividad mitótica (alto Ki67) y polimorfismo nuclear. El pronóstico en este subtipo de seminoma no es diferente al observado en el seminoma clásico²¹

2.2.2 Características Clínicas, Diagnóstico y Estadaje:

La presentación clínica más común es como un bulto o masa no dolorosa, notada incidentalmente por el paciente o su pareja. La aparición de dolor agudo es poco frecuente, representando el síntoma inicial solo en el 10% de los pacientes. El dolor suele ser resultado de sangrado o infarto del tumor. Más común es la aparición de una leve molestia testicular debida al agrandamiento del testículo, aunque esta molestia podría preceder al agrandamiento testicular. La presentación con síntomas secundarios a una metástasis es también poco frecuente¹⁴. Estos síntomas pueden incluir dolor de espalda, dolor abdominal, disfunción eréctil (masa retroperitoneal), hemoptisis, tos, disnea (metástasis pulmonar) y masas supraclaviculares debido al agrandamiento de los ganglios linfáticos de la región. En rara ocasiones, los pacientes pueden presentar síntomas neurológicos atípicos secundarios a la presencia de metástasis cerebral o compresión de la médula espinal. Cerca del 25% de seminomas tienen evidencia de metástasis al momento del diagnóstico.

Al evaluar la historia clínica del paciente, se debe tomar en consideración los siguientes factores de riesgo para el desarrollo de tumores testiculares: tumor testicular contralateral, criptorquidea, hipoespermia, y la historia de tumores testiculares en familiares de primer grado, particularmente en el padre y los hermanos²²⁻³³. Los exámenes diagnósticos mandatorios incluyen una palpación testicular cuidadosa, así como la determinación de los marcadores tumorales séricos AFP, bHCG, y

deshidrogenasa láctica (LDH)³⁴⁻³⁶. Los seminomas no producen AFP, sin embargo la bHCG puede estar elevada en algunos casos.

Para el estadiaje se debe realizar un ultrasonido testicular con un transductor >7.5 MHZ³⁶. Además se requiere la evaluación con técnicas de imagen que incluyen radiografía de tórax, tomografía axial computarizada (TAC) (no es mandatoria en estadio I) de abdomen, pelvis y tórax. Otras técnicas incluyen la resonancia magnética nuclear (RMN), que solo se realiza en casos de compromiso del sistema nervioso central (SNC), en tanto que la gammagrafía ósea es de ayuda cuando hay signos indirectos de compromiso óseo.

La tomografía por emisión de positrones (PET) no contribuye a la evaluación de estadios tempranos, pero es una opción al momento de evaluar estadios II y III, en particular para definir la estrategia de tratamiento en casos de tumor residual post quimioterapia. De existir alteraciones de infertilidad, se debe realizar una determinación de testosterona total, hormona luteinizante (LH), y folículo estimulante (FSH) (antes de la operación), así como un análisis de semen (antes de la cirugía y de la quimioterapia). La definición del estadio y la clasificación del riesgo se deben realizar de acuerdo a los sistemas de la AJCC y la IGCCCG (Anexo 1, Tabla 1)^{11,37}.

2.1.3 Tratamiento del Tumor Primario

La orquiectomía radical es el tratamiento estándar, aunque la orquiectomía parcial suele ser indicada en situaciones específicas. Se debe realizar una cirugía radical antes de cualquier tratamiento, a menos que exista evidencia de enfermedad metastásica que haga peligrar la vida del paciente y un diagnóstico clínico claro de tumor germinal por elevación de marcadores que requiere quimioterapia inmediata. Se debe evaluar marcadores tumorales antes de la cirugía y deben ser monitorizados hasta que lleguen a su normalidad. Los marcadores deben tomarse antes de la cirugía, aun cuando sean normales.

2.1.3.1 Orquiectomía radical:

La orquiectomía radical se realiza a través de una incisión inguinal. El tumor testicular y el testículo afectado son resecados con el cordón espermático a nivel del anillo inguinal interno. Es recomendable tomar una biopsia por congelación en casos de duda diagnóstica (tumores pequeños) antes de la cirugía definitiva para permitir una cirugía conservadora.

2.1.3.2 Tratamiento de Acuerdo a Estadio Clínico:

La guía de manejo de la European Society of Medical Oncology (ESMO) es presentada en el Tabla 2 (anexo 2)³⁸

- a) **Tratamiento del Estadio I:** Al menos el 75% de pacientes con seminoma tiene una enfermedad en estadio I, con una sobrevida de > 99% independiente de la estrategia terapéutica empleada. Los pacientes con seminomas estadio I tiene un riesgo substancial de micrometástasis a ganglios linfáticos locoregionales con un riesgo de desarrollaron progresión de enfermedad si no se brinda terapia adyuvante después de la orquiectomía. Existe tres estrategias para el manejo del seminoma testicular luego la orquiectomía: Observación, radioterapia adyuvante y quimioterapia adyuvante. El tamaño del tumor primario, la invasión de la rete testis y la invasión vascular son factores pronósticos importantes de recurrencia en pacientes con estadio I manejados mediante observación³⁹. La SLP a 5 y 10 años han sido reportadas entre 82.3% y 78.7% en cuatro estudios grandes. El gran problema con el manejo con observación es la necesidad de un cuidadoso seguimiento imagenológico por al menos 5 a 10 años. La radioterapia adyuvante ha demostrado ser realmente efectiva en el seminoma estadio I, debido a la alta sensibilidad de la células seminomatosas a esta terapia.

Las tasas de SG a largo plazo postradioterapia alcanzan el 100% con tasas de SLP de 95-97%³⁹⁻⁴². El rol de la terapia quimioterapia adyuvante usando

dos o más ciclos de carboplatino ha sido investigada en el pasado. Basados en los resultados de una ensayo clínico en 1477 pacientes, se estableció que no existían diferencias entre las tasas de recurrencia de los pacientes tratados con carboplatino y aquellos tratados con radioterapia. Sin embargo, fue interesante el hecho que la terapia con carboplatino disminuyó la incidencia de tumores germinales contralaterales en 72% en comparación a la radioterapia. La guía de manejo europea para seminomas recomienda el empleo de la observación como el manejo estándar en pacientes con seminoma estadio I.

- b) **Tratamiento del Seminoma Estadio IIA/IIB:** El tratamiento estándar para el estadio IIA/IIB es la radioterapia adyuvante postorquiectomía, aunque nuevos estudios han demostrado la efectividad de la quimioterapia adyuvante basada en platino. Después de la orquiectomía, el tratamiento del estadio IIA y IIB con compromiso ganglionar menor a 2.5 cm clásicamente consiste en radioterapia.^{38,43} Estos pacientes por lo general responden bien al tratamiento con RT, y su pronóstico es favorable en la mayoría de casos. El rol de la quimioterapia en estos pacientes es cuestionable. La quimioterapia basada en platino (BEP, bleomicina, etoposido, cisplatino por 3 ciclos o EP, etopósido, cisplatino por 4 ciclos), ha sido usada en algunos centros^{38,43}. Sin embargo, el pronóstico es similar para ambas (radioterapia y quimioterapia) modalidades de tratamiento. La sobrevida a 5 años es alta alcanzando un 95% a 100%⁴⁴⁻⁴⁶. Los pacientes con enfermedad más avanzada, con metástasis ganglionar mayor a 2.5 cm (Estadio IB con N2 entre 2.5 y 5 cm o estadio IIC) responden mejor a la quimioterapia combinada, a pesar de una mayor toxicidad comparada a la radioterapia⁴¹. En estos pacientes, y en aquellos que rehúsan el tratamiento con radioterapia, 3 o 4 ciclos de quimioterapia con BEP o EP representa una opción válida dependiendo del grupo pronóstico al que pertenezcan⁴⁷. En pacientes que rehúsan el tratamiento con quimioterapia, la radioterapia a campos paraaórticos e iliacos ipsilateral a 36Gy en fracciones de 2Gy es el tratamiento de elección.

c) Tratamiento del Seminoma Avanzado Estadio IIC/III: La quimioterapia con BEP es el tratamiento estándar. Se recomienda 3 ciclos para el grupo de buen pronóstico (IGCCCG) (esquema de 3 o 5 días) y 4 ciclos para los pacientes con pronóstico intermedio (esquema de 5 días). En casos de incremento del riesgo de toxicidad por bleomicina, en pacientes con buen pronóstico, la terapia BEP puede ser reemplazada por 4 ciclos de EP. En pacientes con pronóstico intermedio, la sustitución de bleomicina por ifosfamida, sin incrementar el número de ciclos parecer ser una opción apropiada. La quimioterapia en esquema de 5 días consiste en cisplatino 20mg/m² (30 – 60 min), días 1 – 5; etopósido 100 mg/m² (30 – 60 min), días 1 – 5; bleomicina 30 mg (absoluta) en bolo, días 1, 8 y 15. El esquema de 3 días es cisplatino 50 mg/m² (30 – 60 min), días 1-2; etopósido 165 mg/m² (30 – 60 min), días 1- 3; bleomicina 30 mg (absoluta) en bolo; días 1, 8 y 15. En casos de una respuesta completa, solo se requiere seguimiento. En casos de tumor residual > 3 cm, se recomienda una evaluación con PET (al menos 6 semanas después de recibir la quimioterapia). Esto es opcional si la masas residual es menor a 3 cm. Si la PET es positiva, existe una gran evidencia de actividad tumoral y es recomendable considerar una linfadenectomía retroperitoneal³⁸.

2.1.3.3 Tratamiento de Rescate:

- a) Recurrencia después de Radioterapia en seminomas tempranos:** La quimioterapia es el tratamiento de elección (quimioterapia estándar como en el estadio IIC/III). En casos de recurrencia pequeña y localizada, se podría considerar la re-irradiación en lugar de quimioterapia, en particular en los casos en los que hay un largo intervalo y no existe recurrencia diseminada³⁸.
- b) Recurrencia después de quimioterapia primaria:** La recurrencia que sigue a una respuesta favorable inicial después de un periodo largo (> 3 meses) no siempre significa que existe una resistencia a un régimen con platino. El cisplatino es parte de los protocolos de tratamiento de rescate, preferentemente en conjunto con agentes adicionales que no fueron usados

en el tratamiento de primera línea. Después de un tratamiento de segunda línea y en algunos casos incluso después de un tratamiento de tercera línea, aun puede existir quimiosensibilidad. La quimioterapia de rescate de primera línea estándar es VIP (etopósido, ifosfamida, cisplatino), TIP o VeIP. No existe beneficio comprobado del uso de la quimioterapia a altas dosis como tratamiento de primera o segunda línea. En pacientes refractarios, es decir aquellos que nunca alcanzan una respuesta completa de marcadores negativos después de un tratamiento de primera línea o aquellos que no logran una respuesta favorable después del tratamiento de rescate, no se puede recomendar un tratamiento estándar. El régimen con gemcitabina y paclitaxel podría ser una opción, así como la quimioterapia a altas dosis, aunque esta última debería ser evaluada solo en ensayos clínicos. La cirugía podría también ser una opción en los casos de recurrencia localizada resistente a la quimioterapia³⁸.

2.1.4 Sobrevida, Factores Pronósticos y Respuesta a Quimioterapia en Testicular Avanzado:

A la fecha, el estadio avanzado AJCC (Estadio IIIC) o MVNP ha demostrado ser un único factor pronóstico independiente de menor sobrevida en el seminoma avanzado testicular (IGCCCG)¹¹. En un estudio Italiano, la tasa de SG a 5 años de los pacientes con estadio IIC fue de 87%, la del estadio IIIA/B 75%, en tanto que la del estadio IIIC fue de 48%. Asimismo, 54% de los pacientes con estadio IIIC desarrollaron recurrencia después de recibir quimioterapia basada en cisplatino estándar. Cabe destacar que esta serie fue singular por el hecho de reportar un buen número de pacientes con metástasis hepática y en SNC (13 pacientes, 9%), en comparación con otras series⁶. La HCG prequimioterapia es un marcador frecuentemente elevado en los tumores no seminomatosos. Algunos seminomas pueden presentar un incremento leve de los niveles de este marcador, hecho que llevó a varios autores a investigar una posible asociación con una menor SG. Ninguno de estos estudios logró demostrar dicha asociación^{6,10,11}. La edad al momento del diagnóstico también ha sido evaluada por algunos autores, los mismos que han reportado resultados variables. *Gholam y col*, no

encontraron ninguna asociación entre la edad (<30 años y ≥ 30 años) y una menor SG o SLP tras evaluar 121 pacientes con seminoma testicular avanzado⁶. Por otro lado, el análisis univariado realizado por *Bokemeyer y col* encontró que una edad mayor a 50 años se encontraba asociada a una menor SG y SLP en comparación a los pacientes más jóvenes¹⁰. La literatura que existe sobre el tamaño de la metástasis retroperitoneal como factor pronóstico en el seminoma avanzado es escasa. Hasta donde sabemos, solo existe un abstracto presentado en la reunión de la ASCO en el año 2009, el cual describe en su análisis univariado el tamaño de la metástasis retroperitoneal como un factor negativo para la SLP y SG a 5 años. Sin embargo, los autores no reportaron el tamaño referencial usado en su análisis⁴⁸.

Varios autores han estudiado la influencia del tamaño del tumor testicular sobre la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con seminomas en estadios tempranos (estadio I). *Warde y col*, reportaron que un tamaño del tumor testicular mayor a 4 cm estaba asociado a una mayor proporción de recurrencias en pacientes manejados mediante observación clínica, en tanto que en el estudio DATECA, el tamaño del tumor testicular fue el único factor independiente para predecir recurrencia, llegando a un riesgo acumulado a los 4 años de 36% en los pacientes con un tumor mayor a 6cm^{39,49}. En la serie PMH, el tamaño del tumor testicular también fue predictivo para recurrencia, con una tasa libre de recurrencia a 5 años de 88% en pacientes con tumores hasta 6 cm en su dimensión mayor, en comparación con al 67% en aquellos con tumores mayores a 6 cm de diámetro ($p=0.004$)³⁹. Contrariamente, *Chung et al* reportaron una menor tasa de recurrencias con tumores testiculares mayores a 5.5 cm en pacientes con estadios IIA, B y C. Sin embargo, este hallazgo parece ser más estadístico que de relevancia clínica. Nuestro estudio, reporta por primera vez que un tamaño del tumor testicular ≥ 5.5 cm estaría asociado significativamente a una menor SLP a 10 años y probablemente a una menor SG. Sin embargo, este hallazgo no alcanzó significancia estadística en el análisis multivariado. Futuros estudios deberían evaluar este parámetro, ya que su fácil medición y registro garantizan su uso en la creación de modelos pronósticos de utilidad en la práctica clínica. Finalmente, aunque en seminomas estadios I manejados mediante observación clínica, la invasión de la rete testis ha mostrado incrementar el riesgo de recurrencia de enfermedad^{39,50}, esto no está del todo clarificado. Otras variables como la invasión linfovascular y la invasión a cordón

espermático también no han mostrado tener influencia sobre la SG o SLP a largo plazo en estadios I y II^{49,50}, aunque no han sido confirmadas hasta la actualidad.

2.1.5 Modelos Pronósticos y LDH prequimioterapia en Seminoma Avanzado:

A la fecha, dada la baja incidencia de este tipo de neoplasia, pocos estudios, han evaluado otro factor diferente a la presencia de metástasis visceral no pulmonar (MVNP) en el seminoma avanzado. Un ejemplo de esto es la evaluación del valor predictivo de la LDH prequimioterapia, el cual ha sido investigado por algunos autores. Por ejemplo, en el estudio de la IGCCCG se encontró que el valor de LDH > 2xLSN se correlacionaba con una menor SG a 5 años; sin embargo, en su clasificación final, solo consideraron la presencia o ausencia de MVNP para categorizar a los pacientes con seminoma en grupos de pronóstico bueno o pronóstico intermedio, los mismos que alcanzaban una SG a 5 años de 86% y 72% respectivamente¹¹. La clasificación del IGCCCG no logró identificar un grupo de pronóstico malo en el grupo de seminomas y desestimó el valor de LDH para su clasificación por razones de simplicidad y comparabilidad con la clasificación propuesta para los tumores no seminomatosos¹¹. En otro estudio, *Fossa y Col* reportaron un análisis separado y más detallado de 286 pacientes con seminoma metastásico, los mismos que conformaron el 43% de la serie reportada por el IGCCCG. En esta serie, los autores identificaron nuevamente a la LDH > 2xLSN como un factor pronóstico independiente de menor SLP a 3 años. Aunque el criterio de valoración principal de este estudio fue la SLP y no la SG, la LDH \geq 2xLSN en combinación con la presencia o ausencia metástasis visceral pulmonar (MVP) o MVNP, probó ser efectiva para formular dos modelos pronósticos que identificaron con éxito a un grupo de mayor riesgo (SLP a 3 años, 56%) al reportado por la IGCCCG (SLP a 5 años, 67%) en pacientes sin radioterapia previa⁹. En un análisis más reciente, *Tryakin y Col*, evaluaron 250 pacientes con seminoma avanzado, encontrando solo a la LDH prequimioterapia como el único factor pronóstico independiente para SLP a 5 años, tras lo cual dividieron a 174 pacientes que recibieron régimen BEP de acuerdo al nivel de LDH en dos grupos: favorable (\leq 2xLSN) y desfavorable (> 2xLSN), los que presentaron una SG a 5 años de 99% y 80%, respectivamente⁴⁸. En vista de la evidencia disponible, es posible que el valor predictivo de la LDH prequimioterapia juegue un rol importante en la identificación de grupos de alto riesgo en pacientes con diagnóstico de

seminoma avanzado que reciben quimioterapia de primera línea basada en cisplatino y su inclusión dentro de un modelo pronóstico de aplicación internacional necesita ser estudiada. Un ejemplo de este suceso es el reciente estudio presentado por el International Prognostic Factors Study Group (IPFSG) en la reunión de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (American Society of Clinical Oncology, ASCO) del año 2011, en el que agregando el valor de LDH ($\geq 1.5 \times \text{LSN}$) prequimioterapia de rescate, lograron mejorar su score pronóstico para seminomas recurrentes y/o refractarios publicado previamente, al permitirles identificar un grupo de pacientes de mayor riesgo con un comportamiento no distinto al de los tumores no seminomatosos⁵¹.

CAPITULO III HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES

3.1 Hipótesis (Su inclusión dependerá del tipo de estudio)

No

3.2 Operacionalización de las variables: Tabla 3

Variable	Indicador	Tipo de variable	Escala de Medición	Categorización
VARIABLES DEPENDIENTES				
Sobrevida Global	Tiempo transcurrido desde el primer día de inicio de la quimioterapia hasta la fecha de muerte del paciente	Cualitativa	Ordinal	- Vivo - Muerto
Sobrevida Libre de Recurrencia	Tiempo transcurrido desde el primer día de inicio de la quimioterapia hasta la fecha de de recurrencia documentada de la enfermedad	Cualitativa	Nominal	- Si - No
VARIABLES DEPENDIENTES				
Edad	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de inicio de la quimioterapia	Cuantitativa	Discreta	- Años cumplidos
Criptorquidea	Testículo no descendido. Ausencia de testículo en la bolsa escrotal	Cualitativa	Nominal	- Si - No
Metástasis a Pulmón	Evidencia de metástasis pulmonar de acuerdo a estudio de imágenes	Cualitativa	Nominal	- Si - No
Metástasis a ganglios linfáticos	Evidencia de metástasis ganglios linfáticos de acuerdo a estudio de imágenes, examen físico o biopsia	Cualitativa	Nominal	- Si - No
Metástasis a hígado	Evidencia de metástasis hepática de acuerdo a estudio de imágenes	Cualitativa	Nominal	- Si - No
Metástasis a hueso	Evidencia de metástasis ósea de acuerdo a estudio de imágenes	Cualitativa	Nominal	- Si - No
Metástasis a mediastino	Evidencia de metástasis en mediastino de acuerdo a estudio de imágenes	Cualitativa	Nominal	- Si - No
Metástasis a otro órgano	Evidencia de metástasis a otro órgano (ejm: glándula suprarrenal, riñon, intestino, etc) de acuerdo a estudio de imágenes	Cualitativa	Nominal	- Si - No
Tamaño del tumor testicular	Diámetro mayor del tumor testicular de acuerdo al estudio anatómico-patológico en cm	Cuantitativa	Continua	- Centímetros
T1	Tumor limitado al testículo y epidídimo sin invasión vascular o linfática. El tumor puede invadir la túnica albugínea pero no la túnica vaginalis	Cualitativa	Nominal	- Si - No
T2	Tumor limitado al testículo y epidídimo con invasión vascular o linfática. El tumor invade la túnica albugínea y la túnica vaginalis	Cualitativa	Nominal	- Si - No
T3	Invasión a cordón espermático	Cualitativa	Nominal	- Si - No
T4	Invasión a escroto	Cualitativa	Nominal	- Si - No
N0	No evidencia de metástasis ganglionar	Cualitativa	Nominal	- Si - No
N1	Metástasis ganglionar regional ≤ 2 cm	Cualitativa	Nominal	- Si - No
N2	Metástasis ganglionar regional de 2 a 5 cm	Cualitativa	Nominal	- Si - No

“Factores pronóstico de sobrevida a largo plazo luego de una respuesta completa a quimioterapia de primera línea basada en cisplatino en pacientes con seminoma testicular avanzado en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas entre el período de enero 1990-diciembre 2010”

N3	Metástasis ganglionar regional de > 5 cm	Cualitativa	Nominal	- Si - No
M1A	Evidencia de metástasis en ganglios linfáticos no regionales o a pulmón	Cualitativa	Nominal	- Si - No
M1B	Evidencia de metástasis a otros órganos diferentes al pulmón (hígado, hueso, intestino, sistema nervioso central etc)	Cualitativa	Nominal	- Si - No
Estadio Clínico AJCC	Estadio clínico IIC: seminoma testicular con masa ganglionar asociada de > 5 cm en su dimensión mayor Estadios IIIA/B: seminoma testicular con metástasis pulmonar y/o metástasis ganglionar no regional Estadio IIIC: seminoma testicular con metástasis a otros órganos diferentes al pulmón (hígado, hueso, intestino, sistema nervioso central, etc)	Cualitativa	Ordinal	- IIC - IIIA/B - IIIC
Grupo de Pronóstico IGCCCG	Pronóstico bueno: evidencia de metástasis visceral pulmonar o en ganglios linfáticos. Pronóstico intermedio: Evidencia de metástasis visceral no pulmonar	Cualitativa	Ordinal	- Pronóstico Bueno - Pronóstico Intermedio
Valor sérico de Beta Gonadotropina Coriónica Humana (HCG) Pre-Quimioterapia	mUI/mL de bHCG obtenidos por radioinmunoanálisis (RIA), quimioluminiscencia, MEIA, ELISA o IRMA.	Cuantitativa	Continua	- mUI/mL
Valor sérico de Alfa Fetoproteína (AFP) Pre-Quimioterapia	ng/mL de AFP obtenidos por ELISA, RIA, o quimioluminiscencia.	Cuantitativa	Continua	- ng/mL
Valor sérico de Deshidrogenasa Láctica (DHL) Pre-Quimioterapia	U/L de DHL obtenidos por Espectrofotometría-UV 340 nm	Cuantitativa	Continua	- U/L
Quimioterapia de primera línea	Régimen de quimioterapia administrado	Cualitativa	Nominal	- BEP - EP - CP
Respuesta a Quimioterapia	Respuesta patológica o radiológica alcanzada luego de recibir quimioterapia	Cualitativa	Nominal	- Respuesta completa a quimioterapia sola - Respuesta completa a quimioterapia + cirugía - Respuesta parcial a quimioterapia sola - Respuesta incompleta a quimioterapia
Progresión de enfermedad	Reaparición clínica o imagenológica de la enfermedad luego de un periodo de remisión	Cualitativa	Nominal	- Si - No
Recurrencia de enfermedad: Mediastino	Evidencia de recurrencia en mediastino de acuerdo a estudio de imágenes	Cualitativa	Nominal	- Si - No
Recurrencia de enfermedad: Ganglios linfáticos	Evidencia de recurrencia en ganglios linfáticos de acuerdo a estudio de imágenes, examen clínico o biopsia	Cualitativa	Nominal	- Si - No
Recurrencia de enfermedad: Pulmón	Evidencia de recurrencia en pulmón de acuerdo a estudio de imágenes	Cualitativa	Nominal	- Si - No
Recurrencia de enfermedad: Hígado	Evidencia de recurrencia hepática de acuerdo a estudio de imágenes	Cualitativa	Nominal	- Si - No
Recurrencia de enfermedad: Hueso	Evidencia de recurrencia ósea de acuerdo a estudio de imágenes	Cualitativa	Nominal	- Si - No
Recurrencia de enfermedad: Retroperitoneo	Evidencia de recurrencia en retroperitoneo de acuerdo a estudio de imágenes	Cualitativa	Nominal	- Si - No
Recurrencia de enfermedad: peritoneal	Evidencia de recurrencia en peritoneo de acuerdo a estudio de imágenes o cirugía	Cualitativa	Nominal	- Si - No
Recurrencia de enfermedad: Otra localización	Evidencia de recurrencia en otras localizaciones (Ejm: riñon, intestino, etc) de acuerdo a estudio de imágenes	Cualitativa	Nominal	- Si - No

CAPITULO IV METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1 Diseño del Estudio:

Estudio de una sola institución de cohorte, retrospectivo, observacional.

4.2 Ámbito de estudio:

El INEN pertenece a la dirección de salud V Lima ciudad, y atiende a personas de todo el país por ser el principal centro de referencia para enfermedades oncológicas en el MINSA. El instituto cuenta actualmente con 360 camas de hospitalización y brinda atención de salud en las diferentes especialidades oncológicas con aproximadamente 20 000 consultas cada mes. Durante el periodo de enero de 1990 a diciembre del 2010 se diagnosticaron 192 casos de seminoma testicular avanzado (estadio IIc hacia adelante) de los cuales no todos recibieron tratamiento en esta institución especializada sino en otros hospitales igual de especializados. El gran volumen de pacientes con patología oncológica urológica que es atendido en el INEN lo hace uno de los centros de mayor referencia en Latinoamérica y el centro más importante en oncología urológica del Perú. Este hecho, lo cataloga como el hospital ideal para realizar un estudio de su experiencia con el manejo del seminoma testicular avanzado en los últimos 20 años.

4.3 Población y muestra:

La población estuvo conformada por todos los pacientes con seminoma testicular avanzado que recibieron quimioterapia de primera línea basada en cisplatino entre el periodo Enero 1, 1990 a Diciembre 31, 2010 en el INEN, Lima, Perú.

No hubo un cálculo de tamaño muestral debido a que se trabajó con toda la población. La población de estudio estuvo conformada por un total de 171 pacientes. Después de una revisión manual de las historias clínicas, 70 fueron excluidos del presente análisis: 43 no completaron la quimioterapia de primera línea programada, 9 no contaron con evaluación de respuesta post-quimioterapia, 2 pacientes fallecieron debido a toxicidad por quimioterapia después de concluir el último curso, 4 pacientes fueron refractarios al tratamiento de primera línea y fallecieron por progresión de enfermedad seguida a la quimioterapia. También fueron excluidos 6 pacientes que presentaron patologías

concomitantes: 5 pacientes con neoplasias y 1 paciente con historia de insuficiencia renal crónica terminal. Además, se excluyó a 5 pacientes que lograron una respuesta a la quimioterapia parcial y a 1 que presentó seminoma viable en el espécimen resecado tras una linfadenectomía retroperitoneal de rescate. Los 101 pacientes restantes, fueron elegibles para el presente análisis.

4.3.1 Criterios de Inclusión:

- a) Pacientes con diagnóstico histológico de seminoma testicular avanzado.
- b) Pacientes con informes patológicos completos y/o muestras patológicas disponibles en el archivo del servicio de patología del hospital.
- c) Edad \geq 15 años
- d) Gonadotropina coriónica humana (HCG) <200 ng/mL
- e) Alfa fetroproteína (AFP) sérica dentro de valores normales a lo largo de su enfermedad.
- f) Pacientes que alcanzaron una respuesta completa a QT de primera línea basada en cisplatino.

4.3.2 Criterios de Exclusión:

- a) Pacientes que no completaron la quimioterapia de primera línea basada en cisplatino.
- b) Pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia en otra institución.
- c) Pacientes que presentaron niveles de AFP elevados ≥ 10 ng/mL.
- d) Pacientes que fallecieron por progresión de enfermedad antes de iniciar quimioterapia de primera línea basada en cisplatino.
- e) Pacientes que no contaron con evaluación de respuesta a la quimioterapia.
- f) Pacientes que recibieron radioterapia de primera línea.
- g) Pacientes que presenten neoplasias malignas concomitantes.
- h) Pacientes con comorbilidades graves que disminuyen significativamente la sobrevida (Ejm, insuficiencia renal crónica terminal, SIDA, TBC-MDR, etc)
- i) Pacientes con cualquier tipo de respuesta a QT diferente a la respuesta completa.
- j) Pacientes que fallecieron por toxicidad a QT.

4.2 Instrumentos de Recolección de datos:

Se usó un instrumento de recolección de datos validado previamente en el INEN, que fue diseñado para buscar factores pronósticos similares al seminoma. Ver Anexo 3.

CAPITULO V PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS

5.1 Manejo de Datos:

El instrumento de recolección fue probado rigurosamente antes de ser aplicado en el estudio. Se utilizó varios niveles de validación para comprobar la consistencia de los datos antes de ingresar los mismos a una base de datos construida en Microsoft Excel. Así, una validación fue llevada a cabo a través de la verificación de la consistencia de los datos durante el recojo de la información. En un segundo nivel, los instrumentos de recolección fueron controlados antes de devolver la historia clínica al departamento de archivo. Ciertos tipos de errores detectados en el ingreso de datos fueron revisados nuevamente en el departamento de archivo de historias clínicas. La entrada de datos se hizo de forma duplicada en forma digitalizada en formatos previamente validados. Los programas de entrada de datos verificaron la coherencia, la existencia de patrones de salto de respuesta, rangos y vínculos entre los formatos.

5.2 Obtención de estado de SG y SLP

El estado de SG a largo plazo de todos los pacientes fue determinado mediante la revisión de las historias clínicas de cada paciente, así como por el uso del registro de muertes del Registro Nacional de Identificación y Estado Civil (RENIEC). El estado de SLP a largo plazo fue determinado mediante diferentes formas, las cuales incluyen la revisión de historias clínicas, contacto directo con los pacientes o familiares vía telefónica, visita domiciliaria, correo electrónico, etc.

5.3 Análisis Estadístico:

Las variables continuas fueron reportadas como medianas con su respectivo rango o como medias con su desviación estándar (DE). Se realizó la determinación de proporciones según grupos específicos. El criterio de valoración principal fue la SG a 10 años. La SG fue calculada desde la fecha de inicio de la quimioterapia hasta el fallecimiento del paciente o último contacto. Para el análisis univariado, se construirán curvas de sobrevida con el método de Kaplan-Meier y se compararán por medio de la

prueba de log-rank. En los pacientes que se encuentren aún vivos al final de nuestro estudio, la SG será censurada a la última fecha en la cual se conozca que se encuentren vivos. La SLP fue definida como el tiempo transcurrido desde el inicio de la quimioterapia de primera línea hasta la fecha documentada de progresión de enfermedad, luego de un periodo de remisión, o última fecha en la que se conozca que se encontraban sin evidencia de recurrencia. El análisis multivariado, se realizará aplicando métodos de selección por pasos de inclusión secuencial (forward selection) y de paso a paso (stepbystep) de la regresión Cox. La medida del efecto de cada variable se calculará a través del Hazard Ratio (HR). Se considerará un valor $P \leq 0.05$ como significativo en todos los análisis. Para establecer los puntos de corte en las variables como LDH prequimioterapia y edad, se utilizó las curvas ROC.

CAPITULO VI: RESULTADOS

La quimioterapia de primera línea con cisplatino incluyó los siguientes esquemas ya establecidos: bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP) en 51 pacientes, ciflofosfamida y cisplatino (CP) en 48 pacientes, y etopósido y cisplatino (EP) en 2 pacientes. La duración de la quimioterapia estuvo determinada por la decisión clínica de cada médico tratante. La linfadenectomía retroperitoneal de rescate (LRR) fue realizada en los casos que presentaron masas residuales con un diámetro > 3 cm en la TAC abdominal, las cuales no cambiaban a lo largo del seguimiento programado (cada 6 meses después de finalizada la quimioterapia). Las masas residuales ≤ 3 cm, fueron observadas mediante TACs abdominales consecutivas como parte del seguimiento. En general, los pacientes considerados para resección fueron aquellos con respuesta a quimioterapia documentada por la normalización o disminución de los marcadores tumorales y con una masa residual potencialmente resecable.

El seguimiento de los pacientes fue de acuerdo al régimen de quimioterapia al cual fueron sometidos, acompañado de estudios imagenológicos de seguimiento clínico que usualmente comprenden: TAC abdominal y pélvica y/o de tórax cada 6 meses durante los 2 primeros años, así como radiografía de tórax, ultrasonografía abdominal y marcadores tumorales (AFP, HCG y LDH) cada 2 a 4 meses durante los 2 primeros años, cada 6 meses hasta los 5 años y una vez al año en adelante.

a) Características de los Pacientes:

Tabla 1. Características de los Pacientes (N=101)

Característica	N°	%
Edad (años)		
Media	33.55	
Rango	19 - 57	
Estadio clínico AJCC ^a		
IIC	73	73
IIIA/IIIB	13	13
IIIC	15	15
Grupo de riesgo IGCCCG ^b		
Bueno	86	86
Intermedio	15	15
Criptorquidia	5	5
Tamaño de tumor testicular (cm)		
Media	7.6	
Rango	1.5 - 14	
Tamaño de la metástasis retroperitoneal (cm)		
Media	10.84	
Rango	1 - 20	
Localización de enfermedad metastásica		
GL retroperitoneales	100	100
GL mediastinales	11	11
GL supraclaviculares y/o cervicales	12	12
Pulmón	4	4
Hígado	2	2
Hueso	3	3
Otros	7	7
N° de sitios de metástasis		
<2	72	72
≥2	29	29
HCG prequimioterapia		
Normal	80	80
Elevado	21	21
LDHprequimioterapia		
Normal	7	7
Elevado	80	80
No disponible	14	14
Régimen de quimioterapia		
BEP	51	51
CP	48	48
EP	2	2

^a De acuerdo al American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging for testis cancer 2010

^b De acuerdo a la International GermCellCancerCollaborativeGroupclassification (IGCCCG) 1997
 GL: ganglios linfáticos; HCG: gonadotropina coriónica humana; LDH: deshidrogenasa láctica; BEP: bleomicina, etopósido, y cisplatino; CP: cisplatino y ciclofosfamida; EP: etopósido y cisplatino

En la **Tabla 1** se detallan las características de los 101 pacientes que completaron y lograron una respuesta completa al tratamiento de primera línea con esquemas basados en cisplatino. De este grupo, 5 pacientes (5%) presentaron seminoma en testículo criptorquídic. La media de edad (\pm DS) de todos los pacientes fue de 33.55 ± 7.60 años (rango, 19 - 57). La media (\pm DS) del tamaño del tumor testicular fue de 7.6 ± 3.03 cm. El compromiso ganglionar retroperitoneal estuvo presente en todos los casos, siendo la media del tamaño (\pm DS) de 10.84 ± 4.32 cm. Las metástasis supraclaviculares y/o cervicales se evidenciaron en 12 (12%) pacientes, en tanto que 11 (11%) pacientes presentaron compromiso metastásico mediastinal, 4 (4%) pulmonar, 2 (2%) hepático y 3 (3%) óseo. La presencia de otros sitios de metástasis se observó en 7 (7%) pacientes. Se evidenció la presencia de 2 o más sitios metastásicos en 29 (29%) pacientes. De acuerdo a la clasificación de la IGCCCG, 86 pacientes fueron clasificados como grupo de riesgo bueno y 15 como grupo de riesgo intermedio, en tanto que según la AJCC, 73 pacientes con seminoma testicular presentaron un estadio clínico IIC, 13 un estadio clínico IIIA/B y 15 un estadio IIIC. Se encontró un nivel elevado de HCG en 21 (21%) pacientes con una mediana de 10.8 ng/mL (rango; 5.5–144.4 ng/mL). Los niveles de LDH prequimioterapia no fueron medidos rutinariamente a los inicios de los 90's, por lo que estuvieron disponibles en 87 (87%) pacientes. La mediana del nivel de LDH fue de 1350 U/L (rango, 119.5– 39604 U/L), encontrándose un nivel elevado (>240 U/L) en 80 pacientes.

b) Supervivencia y Recurrencia

La tasa de SG a 10 años fue de 91%, con una media de seguimiento de 8.4 años (rango, 5 –236 meses). Nueve (9%) de 101 pacientes fallecieron.

Las causas de muerte fueron enfermedad progresiva en los 9 pacientes.

La tasa de SLP fue de 84% a los 10 años, 16 (16%) pacientes presentaron recurrencia de enfermedad. Todos los pacientes presentaron recurrencia retroperitoneal, en tanto que 3 presentaron recurrencia mediastinal, 2 en ganglios linfáticos supraclaviculares y/o cervicales, 2 en hueso (vértebras lumbares) y 1 pulmonar.

c) Análisis univariado :

Tabla 2. Análisis Univariado

Característica	Nº	SG a 10 años (%)	P	SLP a 10 años (%)	P
Edad al diagnóstico					
≤ 36 años	65	89	0.44	80	0.13
> 36 años	36	94		92	
Estadio clínico AJCC					
IIC	73	93	0.61	86	0.81
IIIA/B	13	85		77	
IIIC	15	87		88	
Grupo de riesgo IGCCCG ^b					
Bueno	86	92	0.51	84	0.73
Intermedio	15	87		87	
Metástasis a GLS y/o GLC					
Si	12	83	0.37	83	0.99
No	89	92		84	
Metástasis mediastinal					
Si	11	91	0.91	82	0.95
No	90	91		84	
Metástasis pulmonar					
Si	4	75	0.40	50	0.09
No	97	92		86	
Metástasis hepática					
Si	2	100	0.64	100	0.54
No	99	91		84	
Nº de sitios de metástasis					
<2	72	86	0.36	85	0.93
≥2	29	93		83	
Tamaño del tumor testicular (diámetro mayor)					
<5.5	21	100	0.093	100	0.027
≥5.5	74	88		80	
Tamaño del tumor retroperitoneal (diámetro mayor)					
<16	87	94	0.006	87	0.035
≥16	14	71		64	
Histopatología					
Invasión albugínea					
Si	68	96	0.47	85	0.73
No	9	89		89	

No disponible	24				
Invasión epidídimo					
Si	32	91	0.21	78	0.16
No	38	97		90	
No disponible	31				
Invasión linfo-vascular					
Si	21	91	0.31	81	0.61
No	29	97		86	
No disponible	51				
Invasión a cordón espermático					
Si	61	84	0.28	79	0.74
No	19	93		84	
No disponible	21				
HCG prequimioterapia					
Normal	80	91	0.96	86	0.42
Elevada	21	92		77	
LDH prequimioterapia					
<2.4xVSN	20	100	0.086	95	0.082
≥2.4xVSN	67	87		77	
No disponible	14				
Régimen de quimioterapia					
BEP	51	94	0.62	88	0.48
Otros RBP	50	88		80	

SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión
^a De acuerdo al American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging for testis cancer 2010
^b De acuerdo a la International Germ Cell Cancer Collaborative Group classification (IGCCCG) 1997
 GLS: ganglios linfáticos supraclaviculares; GLC: ganglios linfáticos cervicales; HCG: gonadotropina coriónica humana; LDH: deshidrogenasa láctica; BEP: bleomicina, etopósido, y cisplatino; RBP: regímenes basados en platino: cisplatino y ciclofosfamida (n=48); cisplatino y etopósido (n=2).

La Tabla 2, Figura 1 y 2 resumen los resultados del análisis univariado.

La presencia de un tumor testicular ≥ 5.5 cm estuvo asociado significativamente a una menor SLP en comparación a los pacientes con tumores menores a 5.5 cm ($p=0.027$). Además, se encontró una tendencia a una menor SG en los pacientes con tumores ≥ 5.5 cm ($p=0.093$). Asimismo, el tamaño ≥ 16 cm de la metástasis retroperitoneal influyó adversamente tanto la SG como la SLP en comparación a las metástasis con un tamaño menor a 16 cm ($p=0.006$ y $p=0.035$, respectivamente). Hubo una tendencia a una menor SLP en los pacientes con una edad ≤ 36 años ($p=0.13$) y los pacientes con metástasis pulmonar (0.085), en tanto que ambas variables no influenciaron adversamente la SG. El valor de LDH prequimioterapia mayor a 2.4 x límite superior normal (LSN), mostró

una tendencia en influenciar adversamente tanto la SG ($p=0.086$) como la SLP($p=0.082$). No se encontró valor pronóstico sobre la SG y la SLP para la presencia de metástasis supraclavicular/cervical, mediastinal, hepática o la presencia de 2 o más sitios metastásicos, la presentación de la enfermedad, la HCG prequimioterapia y la invasión de estructuras por el tumor primario (albugínea, epidídimo, linfo-vascular y cordón espermático). El estadio AJCC, la clasificación del IGCCCG y el tipo de esquema de quimioterapia administrado tampoco mostraron influenciar significativamente la SG y SLP.

d) Análisis Multivariado:

FIGURA 1:

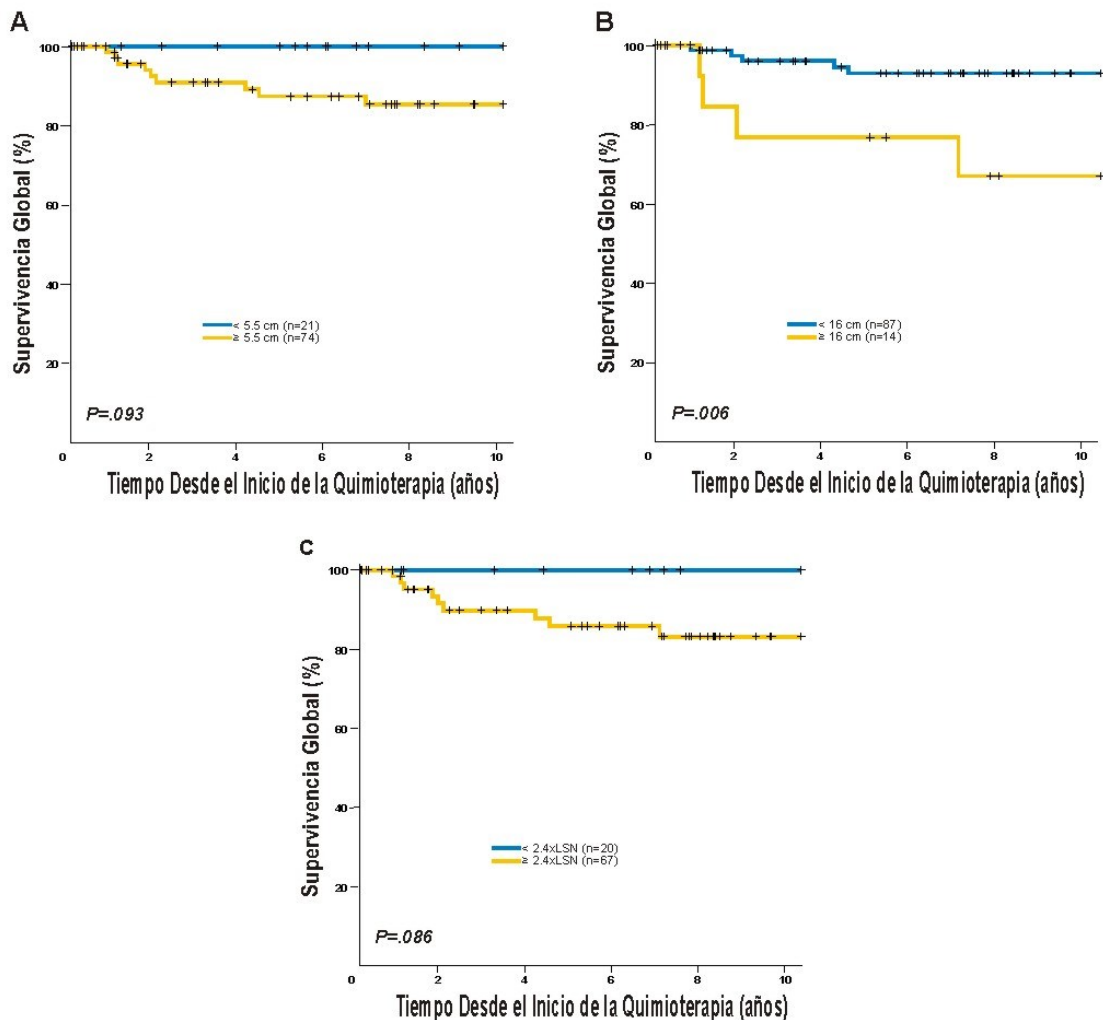


Figura 1. Estimaciones Kaplan-Meier de la comparación de la supervivencia global en pacientes con respuesta completa a quimioterapia de primera línea basada en cisplatino. (A) tamaño del tumor testicular $<5.5\text{ cm}$, $\geq 5.5\text{ cm}$; (B) tamaño del metástasis retroperitoneal $<16\text{ cm}$, $\geq 16\text{ cm}$ (C) deshidrogenasa láctica (LDH) prequimioterapia $< 2.4 \times$ límite superior normal (LSN), $\geq 2.4 \times$ LSN.

FIGURA 2:

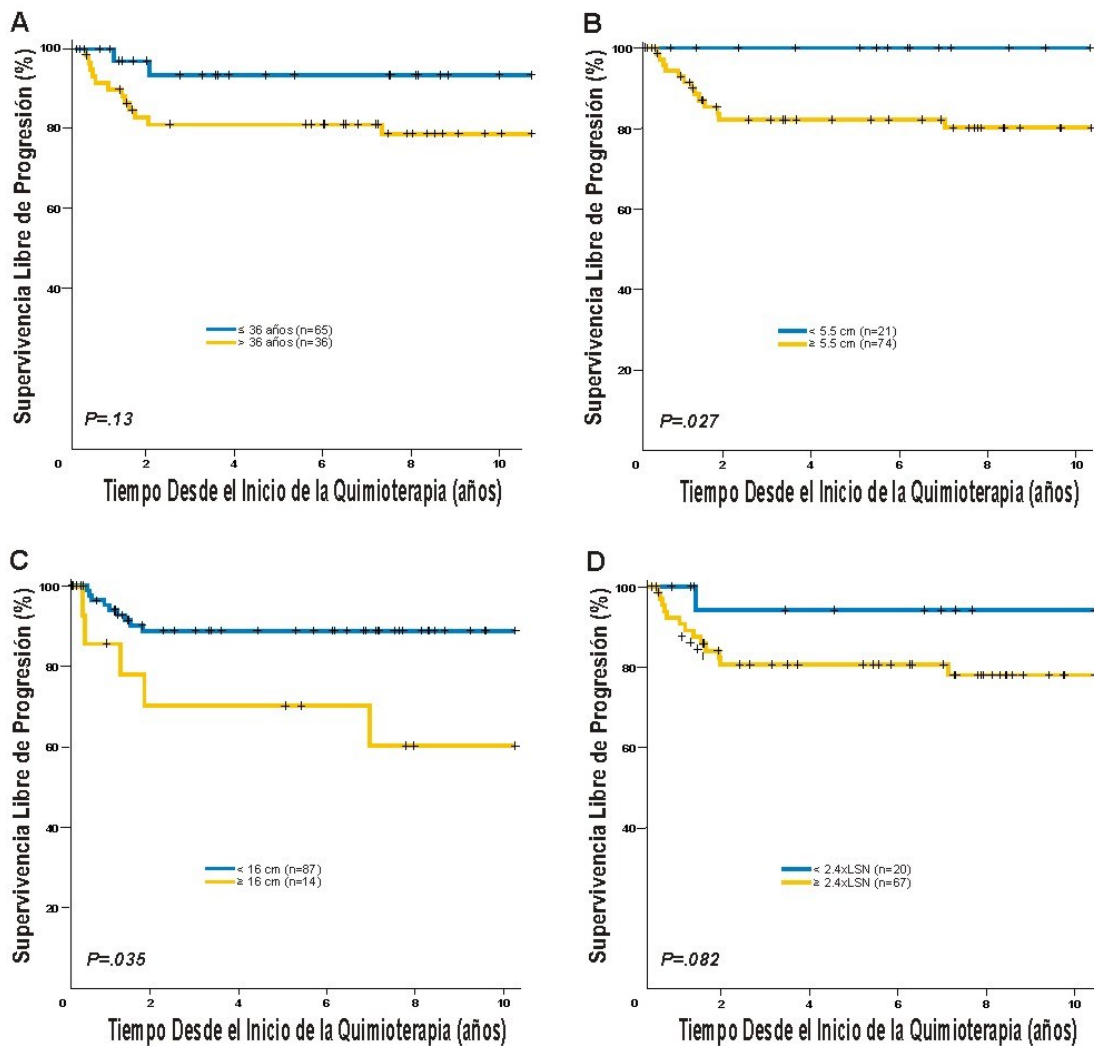


Figura 2. Estimaciones Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión de acuerdo a: (A) edad ≤ 36 años, > 36 años; (B) tamaño del tumor testicular <5.5 cm, ≥ 5.5 cm; (C) tamaño del metástasis retroperitoneal <16 cm, ≥ 16 cm; (D) deshidrogenasa láctica (LDH) prequimioterapia < 2.4 x límite superior normal (LSN), ≥ 2.4 xLSN.

Los parámetros que fueron incluidos en el análisis multivariado fueron: edad (≤ 36 años versus > 36 años), metástasis pulmonar (sí versus no), tamaño de tumor testicular (<5.5 cm versus ≥ 5.5 cm), tamaño de metástasis retroperitoneal (<16 cm versus ≥ 16 cm) y valor de LDH prequimioterapia (<2.4 xLSN versus ≥ 2.4 xLSN). El único factor que mostró independencia en predecir menor SG fue la presencia de un tumor retroperitoneal ≥ 16 cm (($p=0.04$, HR 3.86; IC 95%, 1.03-14.41). Por otro lado, tanto la edad ≤ 36 años ($p=0.03$, HR 4.29; IC 95%, 1.12-16.34) como la presencia de un tumor retroperitoneal ≥ 16 cm ($p=0.05$, HR 3.17; IC 95%, 0.99-10.15) mostraron independencia al influenciar adversamente la SLP.

CAPITULO VII: DISCUSIÓN

En el presente estudio retrospectivo realizado en pacientes con diagnóstico de seminoma testicular avanzado con respuesta completa a una quimioterapia de primera línea basada en cisplatino, la edad ≤ 36 años estuvo asociada significativamente a una menor SLP. Asimismo, el tamaño de la metástasis retroperitoneal ≥ 16 cm estuvo también significativamente asociado a una menor SG, así como a una menor SLP.

Muchos estudios han evaluado la edad al momento del diagnóstico como un factor pronóstico de sobrevida. Sin embargo, los resultados han sido variables. *Gholam y col*, no encontraron ninguna asociación entre la edad (< 30 años y ≥ 30 años) y una menor SG o SLP tras evaluar 121 pacientes con seminoma testicular avanzado y 24 seminomas extragonadales⁶. No obstante, el análisis univariado realizado por *Bokemeyer y col* encontró que una edad mayor a 50 años se encontraba asociada a una menor SG y SLP en comparación a los pacientes más jóvenes¹⁰. Las diferencias en los resultados de estos estudios y el nuestro se pueden explicar por el hecho que el 80% de nuestros pacientes fueron menores de 40 años y a que solo se incluyó a 2 pacientes mayores de 50 años.

La literatura que existe sobre el tamaño de la metástasis retroperitoneal como factor pronóstico en seminomas avanzados es escasa. Hasta donde sabemos, solo existe un abstracto presentado en la reunión de la ASCO en el año 2009, el cual describe en su análisis univariado el tamaño de la metástasis retroperitoneal como un factor negativo para la SLP y SG a 5 años. Sin embargo, los autores no reportaron el tamaño referencial usado en su análisis⁴⁸. Nuestro estudio evidencia que el tamaño ≥ 16 cm de la metástasis retroperitoneal es un factor independiente para predecir SG y SLP a 10 años. En

ausencia de mayor información al respecto, creemos que la evaluación adecuada mediante TAC abdominal o en su defecto ultrasonografía abdominal para la medición de la metástasis retroperitoneal es de suma importancia para la identificación de pacientes en riesgo de sufrir recurrencias de la enfermedad.

Varios autores han estudiado la influencia del tamaño del tumor testicular sobre la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con seminomas en estadios tempranos (estadio I). *Warde y col*, reportaron que un tamaño del tumor testicular mayor a 4 cm estaba asociado a una mayor proporción de recurrencias en pacientes manejados mediante observación clínica, en tanto que en el estudio DATECA, el tamaño del tumor testicular fue el único factor independiente para predecir recurrencia, llegando a un riesgo acumulado a los 4 años de 36% en los pacientes con un tumor mayor a 6cm^{39,49}. En la serie PMH, el tamaño del tumor testicular también fue predictivo para recurrencia, con una tasa libre de recurrencia a 5 años de 88% en pacientes con tumores hasta 6 cm en su dimensión mayor, en comparación con al 67% en aquellos con tumores mayores a 6 cm de diámetro ($p=0.004$)⁵². Contrariamente, *Chung et al* reportaron una menor tasa de recurrencias con tumores testiculares mayores a 5.5 cm en pacientes con estadios IIA, B y C⁵⁰. Sin embargo, este hallazgo parece ser más estadístico que de relevancia clínica. Nuestro estudio, reporta por primera vez que un tamaño del tumor testicular ≥ 5.5 cm estaría asociado significativamente a una menor SLP a 10 años y probablemente a una menor SG. Sin embargo, este hallazgo no alcanzó significancia estadística en el análisis multivariado. Futuros estudios deberían evaluar este parámetro, ya que su fácil medición y registro garantizan su uso en la creación de modelos pronósticos de utilidad en la práctica clínica.

Las guías mundiales para el manejo de tumores seminomatosos metastásicos, se basan en la clasificación propuesta por el IGCCCG en 1997¹¹. En este estudio, se realizó un análisis multicéntrico que incluyó 660 pacientes con diagnóstico de seminoma metastásico tratados con diferentes esquemas de quimioterapia basada en platino. El estudio, encontró que la presencia o ausencia de MVNP y el valor de $LDH > 2xLSN$ influenciaban negativamente la SG y la SLP a 5 años; por lo que clasificaron a los pacientes en dos grupos en razón a la presencia o ausencia de MVNP: grupo de pronóstico bueno y pronóstico intermedio, los mismos que alcanzaban una SG y SLP a 5 años de 86% y 82%, y 72 y 67% respectivamente. El mismo año, *Fossa y Col* reportaron un análisis separado y más detallado de 286 pacientes con seminoma metastásico que conformaron el 43% de la serie reportada por el IGCCCG, identificando de nuevo a la $LDH > 2xLSN$ como un factor pronóstico independiente de menor SLP a 3 años. Aunque el criterio de valoración principal de este estudio fue la SLP y no la SG, la $LDH \geq 2xLSN$ en combinación con la presencia o ausencia MVP o MVNP, probó ser efectiva para formular dos modelos pronósticos que identificaron con éxito a un grupo de peor pronóstico (SLP a 3 años, 56%) al reportado por la IGCCCG (SLP a 5 años, 67%) en pacientes sin radioterapia previa⁹. En un estudio más reciente, *Tryakin y col*, evaluando 250 pacientes con seminoma avanzado, encontraron solo a la LDH prequimioterapia como el único factor pronóstico independiente para SLP a 5 años. Esto les permitió dividir a un grupo de pacientes en dos grupos: favorable ($\leq 2xLSN$) y desfavorable ($> 2xLSN$), los que presentaron una SG a 5 años de 99% y 80%, respectivamente⁴⁸. Todos estos estudios incluyeron pacientes con seminomas extragonadales, pacientes con recurrencia de estadios tempranos, pacientes con respuesta parcial al tratamiento, pacientes con progresión de enfermedad y/o pacientes con radioterapia previa. Nuestro estudio, encontró una tendencia a una menor SG y SLP

en los pacientes con una $LDH \geq 2.4 \times LSN$ en el análisis univariado, sin ser ésta significativa en el análisis multivariado. Esto puede ser explicado por el limitado poder estadístico de nuestro estudio. Sin embargo, en vista de la evidencia disponible, es claro que el valor predictivo de la LDH prequimioterapia juega un rol importante en la identificación de grupos de alto riesgo en pacientes con diagnóstico de seminoma avanzado que reciben quimioterapia de primera línea basada en cisplatino y su inclusión dentro de un modelo pronóstico de aplicación internacional es requerida a la brevedad. Un ejemplo de este suceso es el reciente estudio presentado por el International Prognostic Factors Study Group (IPFSG) en la reunión de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (American Society of Clinical Oncology, ASCO) del año 2011, en el que la identificación y posterior incorporación del valor de LDH ($\geq 1.5 \times LSN$) prequimioterapia de rescate, permitió mejorar el score pronóstico inicialmente propuesto para seminomas recurrentes y/o refractarios, ya que les permitió identificar un grupo de pacientes de mayor riesgo no distinto al de los tumores no seminomatosos⁵¹.

La población incluida en nuestro análisis fue diferente a la de otros estudios debido a los estrictos criterios de inclusión propuestos, y a la homogeneidad en la evaluación clínica, radiológica y patológica de la población estudiada. No se consideró a los pacientes que habían recibido radioterapia previa, al estar demostrado que esta población guarda un pronóstico diferente a los pacientes sin tratamientos previos. Este grupo de pacientes, tienen un riesgo incrementado de presentar toxicidad hematológica inducida por quimioterapia, así como un mayor riesgo de muerte o reducción sustancial en la intensidad de la misma, dando como resultado menores tasas de remisión completa y mayor riesgo de recurrencias a largo plazo⁵³⁻⁵⁵. Las limitaciones de nuestro estudio incluyen su naturaleza retrospectiva y el alto número de pacientes tratados con otros

esquemas diferentes a la quimioterapia moderna con BEP actualmente utilizada. Asimismo, el pequeño número de pacientes incluidos en el análisis final, no nos permitió confirmar otras variables reportadas anteriormente, entre ellas la presencia de MVNP, la cual no mostró significancia en nuestro estudio.

En conclusión, el presente estudio identificó por primera vez algunos factores pronósticos que juegan un rol en la SG y SLP a largo plazo en pacientes que logran una respuesta completa a una quimioterapia de primera línea basada en cisplatino. Se requiere de estudios a gran escala y/o multicéntricos para esclarecer mejor estos factores en este particular grupo de pacientes. El uso de estos factores, brinda una herramienta clínica efectiva para identificar adecuadamente a los pacientes con bajo y alto riesgo de mortalidad y/o recurrencia, sirviendo de base para la elaboración de modelos pronósticos que guíen el seguimiento y manejo de los pacientes con seminomas testiculares avanzados.

CAPITULO VIII: CONCLUSIONES

- a) El tamaño del tumor testicular ≥ 5.5 cm estuvo asociado significativamente a una menor SLP a 10 años en comparación a los pacientes con tumores <5.5 cm en el análisis univariado, pero no en el multivariado.
- b) El tamaño de la metástasis retroperitoneal ≥ 16 cm es un factor pronóstico independiente de SG y SLP a 10 años
- c) La LDH prequimioterapia y la bHCG prequimioterapia no mostraron ser factores pronósticos independientes de SG y SLP a 10 años.
- d) Los grupos pronósticos de la IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) no mostraron ser factores pronósticos independientes de SG y SLP a 10 años.
- e) El régimen de quimioterapia administrado no mostró ser un factor pronóstico independiente de SG y SLP a 10 años.

CAPITULO IX: RECOMENDACIONES

- a) Usar los factores pronósticos encontrados en este estudio para guiar el seguimiento y manejo de los pacientes con seminoma testicular avanzado.
- b) Realizar un estudio multi-céntrico que ayude a esclarecer mejor estos factores en este particular grupo de pacientes.
- c) Elaborar un modelo pronóstico para la SG y SLP que permita incluir el tamaño de la metástasis ganglionar linfática retroperitoneal voluminosa ≥ 16 cm.

CAPITULO X: BIBLIOGRAFÍA

1. Chia VM, Quraishi SM, Devesa SS, Purdue MP, Cook MB, McGlynn KA. International trends in the incidence of testicular cancer, 1973-2002. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19(5): 1151-9.
2. Boujelbene N, Cosinschi A, Khanfir K, et al. Pure seminoma: A review and update. *Radiat Oncol* 2011;6:90.
3. Fizazi K, Culine S, Droz JP, Terrier-Lacombe MJ, Theodore C, Wibault P, et al. Initial management of primary mediastinal seminoma: radiotherapy or cisplatin-based chemotherapy? *Eur J Cancer.* 1998; 34(3): 347-52.
4. Bokemeyer C, Droz JP, Horwich A, Gerl A, Fossa SD, Beyer J, et al. Extragonadal seminoma: an international multicenter analysis of prognostic factors and long term treatment outcome. *Cancer.* 2001; 91(7): 1394-401.
5. Einhorn LH, Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med.* 1977; 87(3): 293-8.
6. Gholam D, Fizazi K, Terrier-Lacombe MJ, Jan P, Culine S, Theodore C. Advanced seminoma--treatment results and prognostic factors for survival after first-line, cisplatin-based chemotherapy and for patients with recurrent disease: a single-institution experience in 145 patients. *Cancer* 2003;98:745-52.
7. Culine S, Theodore C, Droz JP, et al. Cisplatin-based chemotherapy in advancedseminoma: the Institut Gustave Roussy experience. *Eur J Cancer.*1998;34:353–358.
8. Logothetis CJ, Samuels ML, Ogden SL, et al. Cyclophosphamide and sequential cisplatin for advanced seminoma: long-term follow-up in 52 patients. *J Urol.*1987;138:789–794.
9. Fossa SD, Oliver RT, Stenning SP, et al. Prognostic factors for patients with advanced seminoma treated with platinum-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 1997;33:1380-7.
10. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Flechon A, Stenning S, Droz JP, Horwich A, et al. Prognostic factors in patients (pts) with advanced metastatic seminoma (SEM) treated with either single agent carboplatin (CP) or cisplatin-based

- (DDP) combination chemotherapy (CTX): a meta-analysis of prospective European trials. Proc Am SocClinOncol 21: 2002 (abstr 740)
11. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. J Clin Oncol 1997; 15(2): 594-603
 12. Mencil PJ, Motzer RJ, Mazumdar M, Vlamis V, Bajorin DF, Bosl GJ. Advanced seminoma: treatment results, survival, and prognostic factors in 142 patients. J ClinOncol 1994;12:120-6.
 13. Garcia-del-Muro X, Maroto P, Guma J et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. J ClinOncol 2008; 26: 5416–5421
 14. Neciosup SP, Callacondo D, Rua O, et al. Survival and prognostic factors after complete response to first-line cisplatin-based chemotherapy in patients with advanced testicular seminoma: The Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas experience. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr e15036).
 15. Callacondo D, Quesada-Olarte J, Rojas JE, et al. High and durable complete response to bleomycin, etoposide and cisplatin in primary mediastinal seminomas. J Thorac Oncol 7, 2012 (suppl; abstr 1045).
 16. Arranz Arija JA, García del Muro X, Gumà J et al. E400P in advanced seminoma of good prognosis according to the international germ cell cancer collaborative group (IGCCCG) classification: The Spanish Germ Cell Cancer Group experience. Ann Oncol 2001;12:487–491.
 17. Fizazi K, Delva R, Caty A, 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;65:381-6.
 18. Fedyanin M, Tryakin A, Bulanov A, et al. Chemotherapy intensification in patients with advanced seminoma and adverse prognostic factors. J Cancer Res Clin Oncol. 2015 Jan 14. [In Press]
 19. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010;60:277-300.
 20. Khan O, Protheroe A. Testis Cancer. Prostgrad Med J 2007;83:624-632.

21. Tickoo SK, Hutchinson B, Bacik J, et al. Testicular seminoma: a clinicopathological and immunohistochemical study of 105 cases with special reference to seminoma with atypical features. *Int J SurgPathol* 2002;10:23-32.
22. Geczi L, Gomez F, Bak M, et al. The incidence, prognosis, clinical and histological characteristics, treatment and outcome of patients with bilateral germ cell testicularcancer in Hungary. *J Cancer Res ClinOncol* 2003;129:309–15.
23. Hentrich M, Weber N, Bergsdorf T, et al. Management and outcome of bilateral testicular germ cell tumors: twenty-five year experience in Munich. *Acta Oncol*2005;44:529–36.
24. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol* 2004;22:2–14.
25. Garner MJ, Turner MC, Ghadirian P, et al. Epidemiology of testicular cancer: an overview. *Int J Cancer* 2005;116:331–9.
26. Pinczowski D, McLaughlin JK, Lackgren G, et al. Occurrence of testicular cancer in patients operated on for cryptorchidism and inguinal hernia. *J Urol* 1991;146:1291–4.
27. Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ* 2000;321:789–92.
28. Hoei-Hansen CE, Holm M, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Histological evidence of testicular dysgenesis in contralateral biopsies from 218 patients with testicular germ cell cancer. *J Pathol* 2003;200:370–4.
29. Doria-Rose VP, Biggs ML, Weiss NS. Subfertility and the risk of testicular germ cell tumors (United States). *Cancer Causes Control* 2005;16:651–6.
30. Raman JD, Nobert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol* 2005;174:1819–22.
31. Westergaard T, Olsen JH, Frisch M, et al. Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patientsinDenmark. A populationbasedstudy. *Int J Cancer* 1996;66:627–31
32. Dieckmann KP, Pichlmeier U. The prevalence of familial testicular cancer. *Cancer* 1997;80:1954–60

33. Hemminki K, Li X. Familial risk in testicular cancer as clue to a heritable and environmental a etiology. *Br J Cancer* 2004;90:1765–70.
34. De Takats PG, Jones SR, Penn R, et al. a-Foetoprotein heterogeneity: what is its value in managing patients with germ cell tumours? *ClinOncol (R CollRadiol)* 1996;8:323–6.
35. Hartmann M, Pottek T, Bussar-Maatz R, et al. Elevated human chorionic gonadotropin concentrations in the testicular vein and in peripheral venous blood in seminoma patients. An analysis of various parameters. *EurUrol* 1997;31:408–13.
36. Nichols CR. Testicular cancer. *CurrProblCancer* 1998;22:187–274.
37. AJCC: Cancer Staging Manual. In *Ann Oncol*. Volumen 21. 6 edition. Springer Verlag New York; 2010 (5): 140-6.
38. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, et al. ESMO Guidelines for diagnosis: Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21:140-6
39. Warde P, Specht L, Horwich A, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J ClinOncol* 2002;20:4448-52.
40. Fossa SD, Horwich A, Russell JM, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. *Medical Research Council Testicular Tumor. J ClinOncol* 1999;17:1146.
41. Fossa SD, Aass N, Kaalhus O: Radiotherapy for testicular seminoma stage I: treatment results and long-term post-irradiation morbidity in 365 patients. *Int J RadiatOncolBiolPhys* 1989;16:383-8.
42. Oldenburg J, Martin JM, Fossa SD: Late relapses of germ cell malignancies - incidence, management, and prognosis. *J ClinOncol* 2006; 24:5503-11.
43. Krege S, Beyer J, Souchon R, 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 II:*EurUrol* 2008;53:497-513.
44. Krege S, Beyer J, Souchon R, 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. *EurUrol* 2008;53:478-96
45. Schmidberger H, Bamberg M, Meisner C, Classen J, Winkler C, Hartmann M, Templin R, Wiegel T, Dornoff W, Ross D, Thiel HJ, Martini C, Haase W: Radiotherapy in stage IIA and IIB testicular seminoma with reduced portals: a prospective multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:321-6
46. Patterson H, Norman AR, Mitra SS, Nicholls J, Fisher C, Dearnaley DP, Horwich A, Mason MD, Huddart RA: Combination carboplatin and radiotherapy in the management of stage II testicular seminoma: comparison with radiotherapy treatment alone. *Radiother Oncol* 2001;59:5-11
47. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, Birch R, Drasga R, Omura G, Greco FA: Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol* 1989;7:387-91.
48. Tryakin A, Fedyanin M, Bulanov A, Titov D, Allakhverdiyeva G, Mitin A, et al. Prognostic factors in advanced seminoma in the era of etoposide- and cisplatin-based chemotherapy: Importance of pretreatment LDH-level. *J Clin Oncol* 27, 2009 (suppl; abstr e16038).
49. von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, et al. Surveillance following orchidectomy for stage I seminoma of the testis. *Eur J Cancer* 1993; 14:1931-1934.
50. Chung PW, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Jewett MA, Sturgeon JF, Tew-George B, et al. Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. *Eur Urol.* 2004; 45(6): 754-59; discussion 9-60.
51. Powles T, Mollevi C, Kramar A, Lorch A, Beyer J, for the International Prognostic Factors Study Group (IPFSG). The prognostic significance of LDH levels in patients with relapsed/refractory seminoma and their predictive value of the new international prognostic score. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 4584)
52. Warde P, Gospodarowicz M, Banerjee D, et al: Prognostic factors for relapse in stage I testicular seminoma treated with surveillance. *J Urol* 1997;157:1705-1709.

53. Peckham MJ, Horwich A, Hendry WF. Advanced seminoma: treatment with cisplatin based combination chemotherapy or carboplatin (JM8). Br J Cancer.1985;52:7–13.
54. Loehrer P, Birch R, Williams S, Einhorn L. Chemotherapy of metastatic seminoma: the Southeastern Cancer Study Group experience. J ClinOncol.1987;5:1212–1220.
55. Pizzocaro G, Salvioni R, Piva L: Mortality following cisplatin combination chemotherapy for advanced testicular seminoma pretreated with radiotherapy (R). Proc Am SocClinOncol 6:A418, 1987 (abstr).

ANEXOS:

Anexo N. 1

Tabla 1. Estadiaje de seminoma de acuerdo a la clasificación UICC/AJCC e IGCCCG

EC	Categoría TNM (UICC/AJCC)				Marcadores tumorales séricos (S)			Grupo pronóstico IGCCCG ^b	
	T	N	M	S	LDH ^a	bHCG mIU/ml	AFP ng/ml		
0	pTis	Neoplasia de células germinales intraepitelial	N0	M0	-	-	-	-	n.a.
IA	pT1	Limitado al testículo y epidídimo, sin invasión vascular/linfática; el tumor puede invadir la túnica albugínea pero no la túnica vaginalis	N0	M0	Cualquier S	Cualquier nivel	Cualquier nivel	Normal	n.a.
IB	pT2	Limitado al testículo y epidídimo con invasión linfática y vacular o evidencia de tumor que se extiende a través de la túnica albugínea con compromiso de la túnica vaginalis	N0	M0	Cualquier S	Cualquier nivel	Cualquier nivel	Normal	n.a.
	pT3	Invasión a cordón espermático							
	pT4	Invasión a escroto							
IIA	Cualquier T		N1 (≤ 2 cm)	M0	Cualquier S	Cualquier nivel	Cualquier nivel	Normal	n.a.
IIB	Cualquier T		N2 (>2-5< cm)	M0	Cualquier S	Cualquier nivel	Cualquier nivel	Normal	n.a.
IIC	Cualquier T		N3 (≥ 5 cm)	M0	Cualquier S	Cualquier nivel	Cualquier nivel	Normal	Bueno
IIIA/ B/C	Cualquier T		Cualquier N	M1a (metástasis ganglionar no regional y/o pulmonar)	Cualquier S	Cualquier nivel	Cualquier nivel	Normal	Bueno
IIIC	Cualquier T		Cualquier N	M1b (metástasis visceral, ejmhígado, SNC, intestino o piel; ± metástasis pulmonar)	Cualquier S	Cualquier nivel	Cualquier nivel	Normal	Intermedio
IIIC	Primario mediastinal		Cualquier N	Cualquier M	Cualquier S	Cualquier nivel	Cualquier nivel	Normal	Intermedio

a.N indica el valor superior máximo normal del examen de LDH, **b.** el pobre pronóstico no es aplicable en seminoma. **n.a.:** no aplicable; IGCCCG,International Germ Cell Cancer Collaborative Group classification (IGCCCG)

Anexo N. 2

Tabla 2. Algoritmo del tratamiento del seminoma (ESMO practiceguidelines)

Estadio Clínico	Tratamiento estándar	Solo si la terapia estándar no es aplicable	Estado después del tratamiento	Manejo después del tratamiento	Manejo de las recurrencias
I	Observación	Tratamiento adyuvante - Carboplatino, 1 ciclo AUC 7 o - Radioterapia*		Seguimiento	Quimioterapia como el estadio IIC/III
	IIA (1-2 cm) II B “borderline” (2.2.5 cm)	Radioterapia	Quimioterapia - BEP x 3 ciclos - Si no se puede dar bleomicina: EP x 4 ciclos	- RC - Tumor residual	- Seguimiento - Seguimiento
II B (2.5 – 5 cm)	Quimioterapia - BEP x 3 ciclos - Si no se puede dar bleomicina: EP x 4 ciclos	Radioterapia*	- RC	- Seguimiento	Si quimioterapia previa: quimioterapia de rescate para recurrencia localizada
IIC/III	Quimioterapia - Buen pronóstico (IGCCCG): BEP x 3 ciclos (3 o 4 días)	Quimioterapia Buen pronóstico: - EP x 4 ciclos	- RC - Tumor residual: < 3 cm: PET opcional	- Seguimiento - No se realizó PET: seguimiento - Se realizó PET y es negativa: seguimiento	- Recurrencia de RC/NED: • Quimioterapia de rescate estándar - Recurrencia pequeña localizada: • Considerar radioterapia
				- Se realizó PET y es positiva: • Considerar resección o alternativamente • Seguimiento	
			- Tumor residual > 3 cm: se recomienda PET	- No se realizó PET: seguimiento o resección - Se realizó PET y es negativa: seguimiento	- Progresión durante el seguimiento, enfermedad residual no resecable: • Quimioterapia de rescate • Excepcional: re-irradiación local
	Pronóstico intermedio (IGCCCG): BEP x 4 ciclos (5 días)	Pronóstico intermedio - PEI/ = VIP x 4 ciclos			- Se realizó PET y es positiva: Considerar resección

Anexo N. 3

Ficha de Recolección de Datos:

FILIACION

1. Nombre del paciente: _____
2. Número de historia clínica: _____
3. Fecha de revisión de historia clínica _____ / _____ / _____
Día Mes Año
4. Edad _____
5. Fecha de Nacimiento: _____ / _____ / _____
Día Mes Año

PRESENTACION CLINICA Y EVOLUCION

1. Antecedente de **CRIPTORQUIDEA**:

Si () No ()

METÁSTASIS GANGLIONAR Y VISCERAL A LA PRESENTACIÓN (especificar)

1. Compromiso pulmonar Si () No ()
 2. Ganglios no regionales Si () No ()
 3. Compromiso hepático Si () No ()
 4. Compromiso retroperitoneal Si () No ()
 5. Compromiso mediastinal Si () No ()
 6. Compromiso otras partes Si () No ()
- Especificar: _____

Hallazgos significativos: _____

PATOLOGIA

1. Número de patología: _____
2. Tamaño tumor:
Dimensión máxima _____ cm.
3. Sistema de estadiaje **UICC/AJCC 2010 (TNM) y Grupos Pronósticos IGCCCG (1997)**

T: T1 () T2 () T3 () T4 () NC ()
N: N0 () N1 () N2 () N3 () NC ()
M: Mx () M0 () M1 () M1A () M1B ()

Estadio Clínico UICC/AJCC 2010:

IIC () IIIA/IIIB () IIIC ()

Grupo IGCCCG de Riesgo: Bueno ()
Intermedio ()

MARCADORES TUMORALES (Especificar fechas)

AFP (PRE Quimioterapia): _____ Fecha: ____/____/____
Día Mes Año

bHCG (PRE Quimioterapia): _____ Fecha: ____/____/____
Día Mes Año

DHL (PRE Quimioterapia): _____ Fecha: ____/____/____
Día Mes Año

TRATAMIENTO

1. Terapia de 1ra Línea para enfermedad avanzada

Si () No ()

Fecha de inicio: ____/____/____
Día Mes Año

2. Régimen de Quimioterapia administrado:

Etopósido/Cisplatino (EP) ()

Cisplatino/Ciclofosfamida (CP) ()

Bleomicina/etopósido/cisplatino (BEP) ()

3. Respuesta a Quimioterapia (QT). Tipos de Respuesta de acuerdo a los criterios del Memorial Sloan–Kettering Cancer Center (MSKCC):

Completa a QT sola ()

Parcial a QT sola ()

Respuesta completa a QT + RLND ()

Respuesta Incompleta ()

No evaluable ()

RECURRENCIA/RECAÍDA

Recurrencia/recaída documentada?

Si () No ()

Si la respuesta es SI, por favor, proporcionar la fecha de primera recurrencia/recaída: ____/____/____

Día Mes Año

Sitios de recurrencia/recaída: Para los pacientes que presentaron recaída o recurrencia, por favor. Marque todos los sitios de recurrencia que apliquen:

Masa ganglionar retroperitoneal (Locoregional)	No ()	Si ()	Peritoneo (carcinomatosis)	No ()	Si ()
Ganglios linfáticos no regionales (supraclaviculares o cervicales)	No ()	Si ()	Hueso	No ()	Si ()
Pulmón	No ()	Si ()	Sistema nervioso central	No ()	Si ()
Hígado	No ()	Si ()	Otro (Especificar):	No ()	Si ()

Estado de Sobrevida

Vivo _____ Muerto _____

Si se encuentra MUERTO, indicar la fecha de muerte o mes y año en que murió:

_____/_____/_____
Día Mes Año

Comentarios adicionales :

FECHA DE TOMA DE DATOS: ____/____/_____
Día Mes Año

Realizada por: _____