



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado

“LINFADENECTOMÍA RETROPERITONEAL EN CÁNCER DE TESTÍCULO ETAPAS CLÍNICAS II Y
III. EXPERIENCIA DE MANEJO EN LA UNIDAD DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO”

Tesis presentada por
Dr. Miguel Alberto Flores Fájér

Para obtener el título en la especialidad de
Cirugía Oncológica

Asesor de Tesis: Dr. Rogelio Martínez Macías





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Rogelio Martínez Macías
Asesor de Tesis
Profesor Titular del Curso Universitario de Cirugía Oncológica

*A mis padres, a Gaby y a Pau, por su esfuerzo, por su apoyo
y su amor incondicional*

*A mis maestros por su desinteresada dedicación,
por el tiempo invertido y por la enseñanza en la
oncología, en la ética y en la vida*

A mis pacientes por el reto que me presentan día a día

*A mis compañeros y amigos por su apoyo en los
aspectos laborales y en los personales. Hay tantos
que mencionar que para no omitir...*

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	2
a. Incidencia y epidemiología	2
b. Factores de riesgo	3
c. Cuadro clínico	5
d. Diagnóstico	6
e. Histología	7
f. Biología tumoral	10
g. Etapificación	12
h. Tratamiento	18
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
IV. JUSTIFICACIÓN	28
V. DISEÑO DEL ESTUDIO	28
VI. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	28
VII. MATERIAL Y METODOS	28
VIII. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	29
IX. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	29
X. RESULTADOS	30
XI. DISCUSIÓN	35
XII. CONCLUSIONES	36
XIII. BIBLIOGRAFÍA	37

INTRODUCCIÓN

El manejo inicial de los pacientes con cáncer testicular en etapas clínicas II y III es con quimioterapia a base de Bleomicina, etopósido y platino principalmente. Después de una respuesta máxima, los pacientes con enfermedad residual en el retroperitoneo deberán de ser sometidos a cirugía de consolidación.

Al realizarse una linfadenectomía retroperitoneal postquimioterapia, se deberán evaluar diversos factores para determinar el manejo posterior de los pacientes con cáncer testicular en etapas clínicas II y III. Dentro de ésta, en la enfermedad residual retroperitoneal encontraremos los hallazgos histológicos de necrosis (40% de los casos), tumor residual activo (20% de los casos) o teratoma(40% de los casos), pudiendo ser éste último maduro o inmaduro.

MARCO TEÓRICO

El cáncer testicular, incluye un grupo muy diverso tanto morfológica, como clínicamente. El tipo de tumor testicular más común es el Tumor de Células Germinales (TCG).¹ De éstos, el 90% se originan en el testículo y el 10% son extragonadales.¹

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Corresponden al 1% de la totalidad de las neoplasias en el varón. Las tasas de incidencia mundial son de 1 a 6 por 100,000 habitantes. 80% de los casos ocurren entre los 15 y los 35 años, siendo la neoplasia más común de éste grupo de edad.¹ En pacientes mayores de 50 años, la neoplasia testicular más común, será un linfoma. La mayor incidencia, se reporta en Escandinavia, Suiza y Alemania, tiene una incidencia intermedia en los Estados Unidos y la menor incidencia es en África y Asia. Es más frecuente en la raza blanca que en la raza negra.² Pero la incidencia solo ha aumentado de forma exponencial en la población blanca. En los afro-americanos, se ha mantenido igual; y éstos corresponden a una cuarta parte de los casos de la población blanca con Cáncer testicular.³

En los Estados Unidos, los costos del tratamiento de cáncer testicular, ascienden a 21.8 millones de dólares, costo que anualmente va creciendo.⁴ Se estimaron 8090 casos nuevos en el 2008 en los Estados Unidos, y debido a los grandes y dramáticos avances en el tratamiento, se esperó una mortalidad de solo 380 de éstos casos.⁵

En Europa, la incidencia de cáncer testicular se ha ido incrementando de un 1 a un 6% por año, pero los índices de mortalidad han disminuido, también atribuido a las mejoras en el tratamiento.⁵

FACTORES DE RIESGO

Existen diversos factores de riesgo para ésta neoplasia, incluyéndose entre los principales: Criptorquidea, carcinoma in situ, cáncer testicular bilateral, historia familiar, infección por VIH, microlitiasis, infertilidad, síndrome de Klinefelter y Peutz Jeghers, los cuales iremos desglosando a continuación.⁶

Criptorquidea

Los TCG's se desarrollan en testículos inguinales en el 2% de los casos. Hay cuestionamientos sobre el motivo por el cual los testículos abdominales tienden a desarrollar más esta neoplasia que los testículos localizados en el canal inguinal. La orquidopexia debe de realizarse antes de la pubertad para disminuir el riesgo. En el testículo abdominal, de no ser posible la orquidopexia, se recomienda la orquiectomía.¹

Carcinoma in situ

En el adulto, tanto los tumores seminomatosos como los no seminomatosos, son precedidos por una condición premaligna llamada Neoplasia Intratubular de Células Germinales No Clasificable (NITCGNC) o carcinoma in situ (CIS), ésta fue encontrada en un 0.4 – 1.1% de pacientes sometidos a biopsia testicular debido a infertilidad.⁷ La NITCGNC, se ha encontrado adyacentes a los TCG (excepto en el seminoma espermatocítico) en aproximadamente el 90% de los casos.⁸ También ha sido observada en los grupos de pacientes con riesgo para cáncer testicular, incluyendo pacientes con antecedente de criptorquidea (5%), cáncer testicular previo (5%) e insensibilidad a los andrógenos. Lo anterior, sugiere la posibilidad de un defecto “en campo” en el que los defectos genéticos que desarrollan disfunción gonadal predisponen a malignidad sobre un área amplia.^{7,8}

Cáncer testicular bilateral

Un pequeño porcentaje de casos, tendrá cáncer testicular contralateral. La incidencia de cáncer testicular bilateral es de 1 – 5%. El riesgo acumulado a 15 años de tener una segunda neoplasia testicular es del 1.9%.⁹

Historia Familiar

Del 1 – 3% de los casos, tendrá historia familiar de cáncer testicular. La contribución global de cáncer testicular es difícil de valorar; pero, el riesgo relativo de cáncer testicular es elevado si hay un hermano, padre, hijo con el mismo, elevándose de 6 a 10 veces más que cuando éste antecedente no se encuentra presente.¹⁰

VIH

Se ha presentado un incremento en la incidencia de Cáncer testicular en pacientes con VIH, en especial de los tumores seminomatosos. El riesgo relativo para cáncer testicular por tener VIH es de 21 veces mayor para la población VIH negativa.¹¹

Microlitiasis

La relación entre microlitiasis y cáncer testicular es incierta.^{1,12} Se le atribuyó un porcentaje con relativa importancia para tomarla en cuenta como un factor de riesgo para cáncer testicular, sin embargo, con la introducción de los equipos de alta resolución, se determinó que la incidencia de microlitiasis es mayor que lo que se pensaba.¹² En una serie en la que se utilizaron transductores de alta frecuencia, se detectó microlitiasis en 195 de 1079 hombres estudiados (18%); y los tumores testiculares se identificaron solamente en 12 de éstos (6% de los pacientes estudiados y 1.1% del total).^{12,13} Por lo anterior, se recomienda proponer y evaluar, conductas de vigilancia en los pacientes con microlitiasis testicular.¹³

Peutz Jeghers

Pacientes con Peutz – Jeghers tienen una mayor incidencia de tumores testiculares de Células de Sertoli que usualmente son hormonalmente activos.

Klinefelter

Atrofia testicular, ausencia de espermatogénesis, habitus eunucoide, ginecomastia. Mayor riesgo de TCG mediastinal.¹

CUADRO CLÍNICO

La presentación patognomónica es masa testicular indolora, que se presenta en los pocos casos.¹ Usualmente, se presentan como un nódulo o aumento de volumen indoloro, siendo detectado por el paciente o por el compañero sexual. Un paciente con atrofia testicular, puede notar crecimiento. De un 30 a 40% de los casos presentan dolor difuso o sensación de peso en el abdomen inferior, región perianal o escroto. El dolor agudo, se presenta en un 10% de los casos.¹⁴

Se puede presentar ginecomastia en el 5% de los casos. Ésta es asociada a la producción de HGC y se presenta en el coriocarcinoma o cuando hay células trofoblásticas en el tumor.¹⁴

La exploración física, debe incluir a ambos testículos. Es preferible iniciar con el testículo no afectado. Palpar ambos, sujetándolos entre el pulgar y el 2º y 3º dedo de la misma mano, evaluar, la consistencia, su movilidad en la bolsa escrotal, las características de la bolsa, y la relación del testículo con el epidídimo.

Habitualmente, se presentan como pacientes multitratados de epididimitis y/o orquitis, que posteriormente, al ser estudiados, se detecta por Ultrasonido (USG) testicular. En el USG, el tumor es intratesticular y produce masas hipoecoicas. Hay una pobre relación entre la microlitiasis por USG y TCG. Pero si la microlitiasis es bilateral en un paciente con poca fertilidad, deberá pensarse en TCG in situ.¹ En estos casos, se recomienda autoexploración frecuente.

La enfermedad metastásica, se puede presentar como: Tumoración cervical (supraclavicular); tos o disnea (pulmonar); anorexia, náusea o vómito (tumor retroduodenal); dolor lumbar (tumor retroperitoneal que envuelve el psoas o nervios periféricos); dolor óseo (metástasis óseas); síntomas de SNC o SNP (metástasis en médula espinal o cerebrales); edema unilateral o bilateral de miembros pélvicos (tumor que invade cava o trombosis).¹⁴ Las metástasis intraoculares en 4% de los pacientes terminales.

El diagnóstico diferencial, incluye: Torsión testicular, epididimitis, orquiepididimitis principalmente. Otros problemas menos comunes, son hidrocele, varicocele, hernia, hematoma, espermatocele o goma sifilítico (muy raro).

DIAGNÓSTICO

El abordaje paraclínico de los tumores testiculares, debe incluir de inicio: Telerradiografía de tórax, marcadores tumorales (DHL, AFP, HGC). Realizar orquiectomía radical y en muy pocas ocasiones disección linfática del retroperitoneo (sobre todo cuando es la manifestación inicial). Se deberá considerar previo al tratamiento la criopreservación del esperma.¹⁴

El diagnóstico definitivo será a través de una biopsia, mediante una orquiectomía radical inguinal. Ésta deberá de realizarse con ligadura alta del cordón espermático a nivel del anillo inguinal profundo; lo anterior, para minimizar recurrencia local y diseminación linfática.¹ Los tumores extragonadales (10% de los casos), habitualmente se localizan en retroperitoneo y en mediastino. Los tumores pineales, que ocurren habitualmente en niños, son TCG's. Éstos últimos, tienden a dar metástasis intradurales. De una forma muy poco habitual, pueden localizarse en el sacro, tiroides, senos paranasales y tejidos blandos de cabeza y cuello. Todas las presentaciones extragonadales, requieren de la realización de un USG testicular.¹

La TAC de tórax, se solicitará cuando existan lesiones sospechosas en la radiografía de tórax, o bien de inicio cuando exista sospecha clínica de enfermedad metastásica en tórax. La RMN no ofrece mayores beneficios que la TAC.

Las metástasis regionales que aparecen de inicio, son las retroperitoneales. Por lo anterior, de inicio, está justificado la realización de una TAC abdominopélvica de alta resolución.

El carcinoma embrionario, coriocarcinoma, y carcinoma del Saco de Yolk, expresan citoqueratinas de bajo peso molecular. Los TCG expresan fosfatasa alcalina. Estos marcadores inmunohistoquímicos, son útiles para evaluar los tumores malignos de origen incierto.

Aproximadamente el 5% de los pacientes con Ca de testículo en etapas tempranas, tendrán el riesgo de Cáncer testicular contralateral, por lo que se recomienda considerar la posibilidad de una biopsia en el testículo contralateral. Lo anterior, trae ciertas complicaciones como dolor, disminución en la producción de testosterona. Por esto, se recomienda valorarla en pacientes de alto riesgo, considerados como tales a los que reúnan los siguientes criterios: Edad menor de 30 años, historia de criptorquidea y volumen testicular menor de 12 ml.¹⁴

HISTOLOGÍA

El TCG, se clasifica en dos grandes subgrupos: Seminoma y No seminoma. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es el sistema más utilizado en Norteamérica y Europa.

Clasificación de los Tumores Testiculares (OMS)
Tumores de Células Germinales
Seminoma
Clásico (típico)
Anaplásico
Espermatocítico
Carcinoma Embrionario
Teratoma
Maduro
Inmaduro
Maduro o Inmaduro con transformación maligna
Coriocarcinoma
Tumor del saco de Yolk (Tumor de senos endodérmicos)
Tumor Germinal Mixto
Tumor de los cordones sexuales
Tumor de células de Sertoli
Tumor de células de Leydig
Tumor de las células de la granulosa
Tumores con elementos de estroma gonadal y de células germinales
Gonadoblastoma
Tumores anexiales y paratesticulares
Adenocarcinomas del rete testis
Mesotelioma
Miscelánea
Tumor carcinoide
Linfoma
Quistes

Carcinoma In Situ

La neoplasia intratubular de células germinales (NITCG) precede al TCG en todos los casos en el adulto.¹ precediendo al seminoma o a los no seminomatosos, son citológicamente idénticos. El tiempo promedio en que se realizará invasivo es de 5 años. Se presenta en el 0.5% de los pacientes con problemas de fertilidad y en el 2 – 5% de los pacientes con criptorquidea.¹

Seminoma

Representa el 50% de los TCG, se presenta en la 4ª década de la vida. Puede contener células trofoblásticas gigantes capaces de producir Hormona Gonadotropina Coriónica (HGC) en una minoría de casos.¹ El seminoma anaplásico, es un término usado cuando hay tres o más figuras mitóticas en un campo clínico y no hay importancia clínica. El seminoma espermatocítico es una variedad rara que se ve en ancianos.

Tumores de Células Germinales No Seminomatosos (TCGNS)

Los TCGNS comprenden el 50% de todos los TCG y se presentan con frecuencia en la 3ª década de la vida. La mayoría son tumores germinales mixtos. Pueden tener un componente seminomatoso, pero la presencia de TCGNS determinará el pronóstico y el tratamiento.¹

Carcinoma Embrionario

Es el tipo celular más indiferenciado. La necrosis tumoral y la hemorragia ocurren con frecuencia.¹

Coriocarcinoma

Comprende células del citotrofoblasto y del sincitiotrofoblasto. Si faltan las células del citotrofoblasto, el diagnóstico de Coriocarcinoma no puede ser realizado. Usualmente se presenta con diseminación hematológica y niveles altos de HGC. La hemorragia puede ocurrir y puede resultar en una complicación grave si ocurre en un sitio metastásico.¹ En un tumor mixto, la presencia de coriocarcinoma no tiene significancia pronóstica.

Tumor del Saco de Yolk

O tumor de senos endodérmicos. Mimetiza el saco de Yolk del embrión. Produce α – feto proteína (AFP) y puede ser confundido con una forma glandular del carcinoma embrionario. Se asocia a los cuerpos de Schiller – Duval.¹ Como histología pura en el testículo del adulto, es rara, pero es frecuente en las masas mediastinales.

Teratoma

Compuesto de tipos celulares de dos o más líneas celulares (ectodermo, endodermo o mesodermo) y es derivado de un precursor totipotencial.¹ En un varón maduro, éste tumor, ya sea maduro o inmaduro, debe ser considerado maligno. El teratoma maduro, deriva de células diferenciadas, que pueden ser cartílago, epitelio glandular o tejido neural. El teratoma inmaduro es un tumor con diferenciación somática parcial. Ambos, son histológicamente benignos. El teratoma con transformación maligna es una forma de teratoma en la cual un componente maduro o inmaduro, semeja un No – TCG. Estos tumores malignos incluyen leucemia no linfocítica, sarcomas, carcinomas o tumores neuroectodérmicos.

Tumores de tejido hematopoyético

Los tumores no germinales más comunes del testículo son los linfomas. Ocurren entre los 60 y 80 años. Habitualmente son bilaterales, y aunque la masa testicular puede ser el debut clínico, ésta puede ser una manifestación ya de enfermedad avanzada. Histológicamente, hay infiltración de los túbulos seminíferos de células B pobremente diferenciadas, pero no destruyen por completo la arquitectura tubular.¹⁷

BIOLOGÍA TUMORAL

Los TCG derivan de una célula germinal totipotencial con habilidad para la diferenciación en una línea celular embrionaria. El entendimiento de de esta histopatología única, se ha ampliado con estudios recientes de expresión genética.¹

Mecanismos de transformación de las células germinales

Análisis genéticos de los TCG en hombres han mostrado que el 100% de los tumores muestran un incremento de las copias de 12p. Este marcador cromosómico ha sido observado desde la NITCG, sugiriendo éste como el más reciente cambio genético asociado al origen de éstos tumores. Se han visto también otros candidatos en el crecimiento celular (oncogén *CCND2*, el transportador de glucosa *GLUT3*, y las enzimas glagolíticas *GADPH* y *TPI1*) y en la renovación y pluripotencialidad (*NANOG*, *DPPA3*, y *GDF3*) sobre la diferenciación de los subtipos no seminomatosos, la expresión de éstos genes está sujeta a controles de transcripción que pueden normalmente funcionar en especificaciones lineares durante el desarrollo.¹

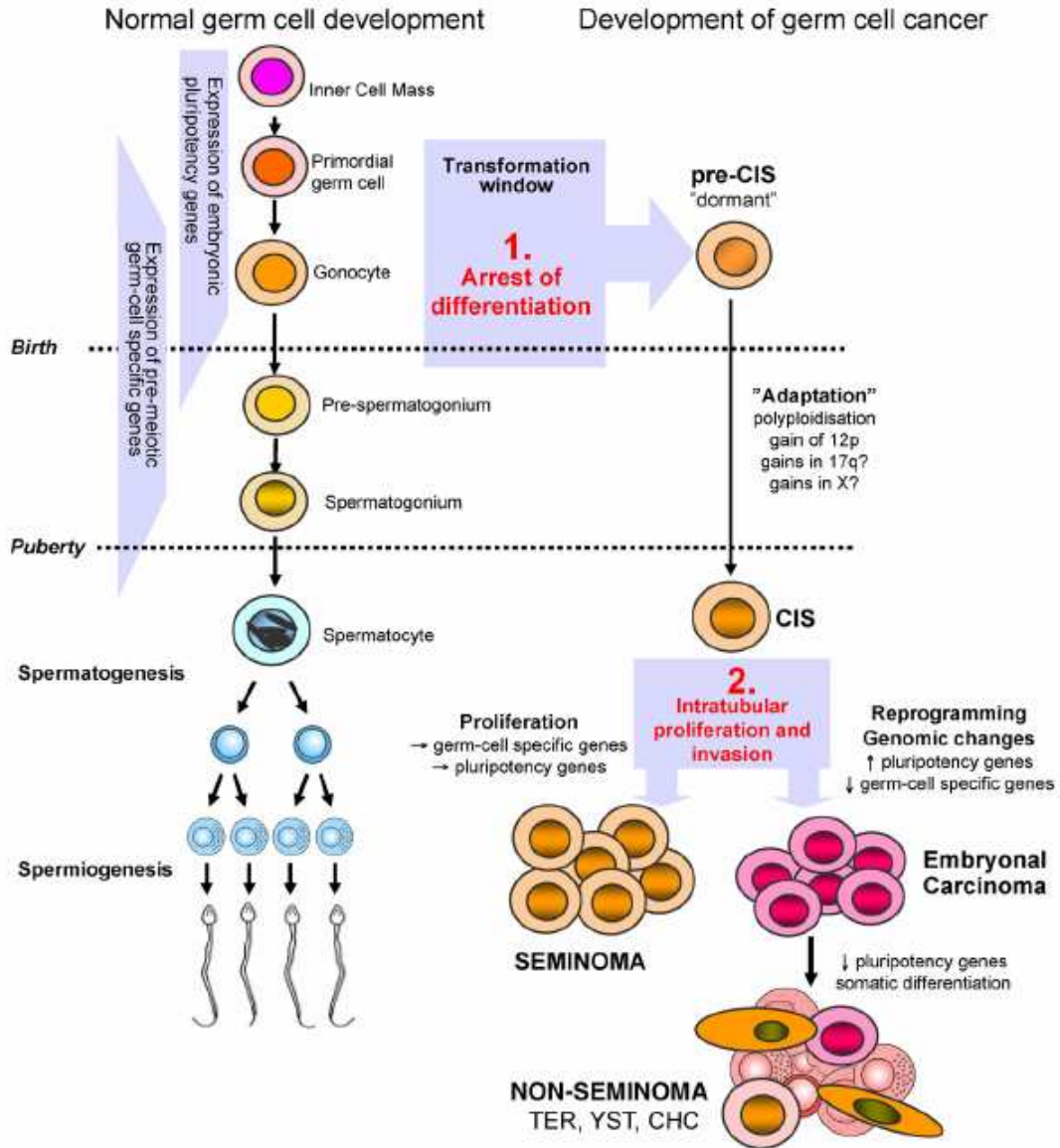
El precursor de todos los TCG es considerada la NITCG. Pero, el punto en el que el desarrollo de las células germinales se transforma, es desconocido.

Las células del Carcinoma in situ, desarrollan una similaridad fenotípica a la de las células fetales (células germinales primordiales o gonocitos), sugiriendo un origen debido a un retraso o un arresto en la diferenciación de las células germinales tempranas.

El estudio de las células del CIS tiene su enfoque en dos eventos principales: El desarrollo inicial del CIS *in útero* y, La progresión de las células del CIS en una tumoración maligna invasiva.

Sensibilidad del Cisplatino y resistencia adquirida de los TCG del adulto

Estudios de genética molecular recientes, han detectado una subserie de mutaciones del TP53, una alteración molecular no asociada de forma habitual a los TCG. Ésta, indica una resistencia al cisplatino cuando se encuentra presente. Se presume que es responsable de iniciar la apoptosis después de la exposición al fármaco.



ETAPIFICACIÓN

Una amplia evaluación, es requerida para definir la extensión de la enfermedad y dar un adecuado tratamiento. Esto incluye: Patología, examen físico, estudios radiológicos y determinaciones séricas de AFP, HGC, y DHL.¹

Consideraciones anatómicas

La ruta inicial de diseminación es hacia los ganglios retroperitoneales. Muchos ganglios linfáticos van del mediastino testicular y acompañan los vasos gonadales en el cordón espermático. Donde los vasos espermáticos cruzan ventralmente al uréter, hay drenaje linfático hacia la cadena retroperitoneal.¹ El drenaje linfático es hacia los ganglios retroperitoneales, que pueden ser preaórticos o paraaórticos, interaortocavales, precavales o paracavales y retrocavales. Pueden alojarse también en los inguinales, iliacos comunes e iliacos externos, éstos últimos, por lo general en tumores muy voluminosos con diseminación retrógrada. Si se realizó algún procedimiento transescrotal, las metástasis pélvicas e inguinales son más comunes. La linfadenopatía paraaórtica en un tumor derecho es considerada contralateral y ésta es más común en los tumores del lado derecho. Del retroperitoneo, puede irse por la cisterna a los troncos lumbares y a través del conducto torácico a mediastino y supraclavicular izquierdo.

Estudios de imagen

Tomografía Axial Computarizada (TAC). Es usada para evaluar actividad tumoral por arriba y por abajo del diafragma. Se utiliza contraste oral e intravenoso para determinar linfadenopatía en el retroperitoneo.

Resonancia Magnética (RM). Provee información preoperatoria en relación a la anatomía vascular. Ésta puede detectar TCG viable posterior a la QT. Pero por lo general, no está indicada.

Tomografía por emisión de positrones (PET). Solo es útil para detectar seminoma viable en pacientes con masas mayores de 3 cms de diámetro después de quimioterapia.¹

Marcadores tumorales

AFP. La concentración normal es de 15 ng/mL. Aproximadamente 10 – 20% de etapas I, 20 – 40% de etapas II y 40 – 60% de etapas III de los TCGNS elevarán AFP. Nunca se elevará en seminomas puros. Su vida media es de 5 a 7 días.

HCG. Producida por el sincitiotrofoblasto. La vida media es de 18 a 36 horas. 10 – 20% de las etapas I, 20 – 30% de etapas II y 40% en etapas avanzadas de TCGNS, elevarán éste marcador.¹ 15 – 20% de los pacientes con seminomas puros la elevarán. Puede haber falsos positivos por reacciones cruzadas de la prueba con hormona luteinizante o en casos de hipogonadismo inducido o por producción pituitaria de HGC.

DHL. Proporciona datos de carga tumoral, tasa de crecimiento y proliferación celular. Se eleva en el 60% de los pacientes con TCGNS avanzado y en el 80% de los seminomas avanzados.¹

CLASIFICACIONES POR ETAPAS

En la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC), a groso modo.¹⁹ La etapa I es enfermedad confinada al testículo, la etapa II es limitada al retroperitoneo y la etapa III se refiere a enfermedad en ganglios pélvicos, iliacos externos, supradiaphragmáticos, pulmón, vísceras o marcadores tumorales muy elevados. Estos factores, se pueden resumir en la siguiente tabla:

AJCC (TNM)	
Categoría TNM	Descripción
Tumor Primario	
pTX	No es posible demostrar el tumor primario. Si no se ha realizado orquiectomía, usar TX
pT0	Sin evidencia de tumor primario
pTis	NITCG
pT1	Tumor limitado al testículo y epidídimo sin invasión vascular/linfática. Puede invadir la albugínea, pero no la túnica vaginalis
pT2	Tumor limitado al testículo y epidídimo con invasión vascular/linfática. Invade la albugínea y la túnica vaginalis
pT3	El tumor invade el cordón espermático con o sin invasión vascular/linfática.
pT4	El tumor invade el escroto con o sin invasión vascular/linfática.
Ganglios linfáticos regionales clínicos	
NX	No se pueden evaluar los ganglios regionales
N0	No hay ganglios regionales afectados
N1	Masa ganglionar de 2 cms o menos; o múltiples, pero ninguna mayor de 2 cms
N2	Masa ganglionar de 2 a 5 cms; o múltiples, pero todas mayores a 2 cms y ninguna mayor de 5 cms
N3	Masa ganglionar de 5 cms o más
Ganglios linfáticos regionales patológicos	
NX	No se pueden evaluar los ganglios regionales
pN0	No hay ganglios regionales afectados
pN1	Masa ganglionar de 2 cms o menos; o múltiples, pero ninguna mayor de 2 cms
pN2	Masa ganglionar de 2 a 5 cms; o múltiples, pero todas mayores a 2 cms y ninguna mayor de 5 cms
pN3	Masa ganglionar de 5 cms o más
Metástasis a distancia	
MX	No es posible evaluar metástasis a distancia
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Ganglios no regionales afectados o metástasis pulmonares
M1b	Metástasis por fuera de los ganglios no regionales y de los pulmones
Marcadores tumorales	
SX	No disponibles o no realizados
S0	Marcadores en límites de normalidad
S1	DHL < 1.5 x N [*] Y HGC < 5,000 Y AFP < 1,000
S2	DHL 1.5 – 10 x N ^Ó HGC < 5,000 – 50,000 ^Ó AFP < 1,000 – 10,000 ^Ó
S3	DHL > 10 x N ^Ó HGC < 50,000 ^Ó AFP < 10,000

* N indica el valor máximo normal del laboratorio en donde se realizó

Etapas

Las etapas clínicas se determinarán posteriormente a la evaluación de las características del tumor, de los ganglios, la existencia y localización de las metástasis y de los marcadores tumorales; y podríamos resumirlos en la siguiente tabla:

AJCC (TNM)				
Etapa	T	N	M	S
0	pTis	N0	M0	S0
I	pT1 – 4	N0	M0	SX
IA	pT1	N0	M0	S0
IB	pT2	N0	M0	S0
	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
IS	Cualquier pT/TX	N0	M0	S1 – 3
II	Cualquier pT/TX	N1 – 3	M0	SX
IIA	Cualquier pT/TX	N1	M0	S0
	Cualquier pT/TX	N1	M0	S1
IIB	Cualquier pT/TX	N2	M0	S0
	Cualquier pT/TX	N2	M0	S1
IIC	Cualquier pT/TX	N3	M0	S0
	Cualquier pT/TX	N3	M0	S1
III	Cualquier pT/TX	Cualquier N	M1	SX
IIIA	Cualquier pT/TX	Cualquier N	M1a	S0
	Cualquier pT/TX	Cualquier N	M1a	S1
IIIB	Cualquier pT/TX	N1 – 3	M0	S2
	Cualquier pT/TX	Cualquier N	M1a	S2
IIIC	Cualquier pT/TX	N1 – 3	M0	S3
	Cualquier pT/TX	Cualquier N	M1a	S3
	Cualquier pT/TX	Cualquier N	M1b	Cualquier S

FACTORES QUE AFECTAN EL SEGUIMIENTO EN ENFERMEDAD AVANZADA

Existe otra clasificación, que debe de usarse en todos los ensayos clínicos y en decisiones terapéuticas para pacientes que requieren quimioterapia inicial para enfermedad avanzada. Ésta, corresponde al International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCG).²⁰ Se divide en grupos de bajo, moderado y alto riesgo, y se puede resumir en la siguiente tabla:

International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG)		
Riesgo	Seminoma	No seminoma
Bajo Riesgo	Cualquier HGC Cualquier DHL Sin metástasis no pulmonares Cualquier sitio primario	AFP < 1,000 HGC < 5,000 DHL < 1.5 x N Ausencia de metástasis no pulmonares Tumor primario en gónadas o en retroperitoneo
Riesgo Intermedio	Cualquier HGC Cualquier DHL Metástasis viscerales no pulmonares presentes Cualquier sitio primario	AFP 1,000 – 10,000 HGC 5,000 – 50,000 DHL 1.5 – 10 x N Ausencia de metástasis no pulmonares Tumor primario en gónadas o en retroperitoneo
Alto riesgo	No existe	Tumor primario en mediastino Metástasis no pulmonares presentes (hueso, cerebro, hígado) AFP > 10,000 HGC > 50,000 DHL > 10 x N

Existe otra clasificación de riesgo, la del Royal Marsden Hospital, la cual contempla los marcadores tumorales, el tamaño de las metástasis ganglionares y la localización de las mismas. ²¹ Se presenta en la siguiente tabla:

Etapificación del Cáncer Testicular del Royal Marsden Hospital	
I IM	Sin evidencia de metástasis Elevación de marcadores sin evidencia de alguna metástasis
II A B C	Metástasis ganglionares abdominales < 2 cms de diámetro 2 – 5 cms de diámetro > 5 cms de diámetro
III M N O ABC	Metástasis ganglionares supradiafragmáticas Mediastinal Supraclavicular, Cervical o Axilar Metástasis ganglionares no abdominales Metástasis ganglionares como se definen en II
IV Pulmón L1 L2 L3 H+ Br+ Bo+	 < 3 metástasis 3 metástasis o más, < 2 cms de diámetro 3 metástasis o más, una o más > 2 cms de diámetro Metástasis hepáticas Metástasis cerebrales Metástasis óseas

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO ETAPA I

TCG Seminomatosos

Orquiectomía. Es pilar del tratamiento, no solo es terapéutica, ayuda en la etapificación de los pacientes.¹

Radioterapia. Tratamiento estándar. La recaída sistémica posterior al tratamiento con RT es del 4% y la mortalidad es del 2%. Se dará tratamiento en un campo para aórtico portal excluyendo los ganglios pélvicos y los iliacos. El fraccionamiento es de 150 – 180 cGy en cinco sesiones por semana, hasta llegar a una dosis total de 2,500 cGy. Contraindicada la dosis profiláctica a mediastino. Para los tumores izquierdos, el hilio renal izquierdo deberá de incluirse. En tumores T4, dar tratamiento a los ganglios pélvicos.

Observación. Es una opción de tratamiento que se ha estudiado. La recaída es del 15 – 20%, con un tiempo de recaída de 12 a 15 meses (mayor que en los no seminomatosos). A dos o más años, la recaída es del 30%.¹

Quimioterapia. Se han realizado estudios con tratamientos basados en carboplatino, sin embargo, no se ha demostrado el beneficio contra el tratamiento basado en observación posterior a radioterapia (RT) y orquiectomía.

TCG No Seminomatosos

Las opciones de manejo, dependerán de los hallazgos histológicos y las concentraciones séricas de los marcadores tumorales. La RT no se utiliza como manejo inicial debido a que hay mayor efectividad de la quimioterapia (QT) por recaídas sistémicas.

Diseccción Linfática Retroperitoneal. La Diseccción Linfática Retroperitoneal (DLRP) provee información sobre el estado ganglionar. Deberá ser infrahiliar, ya que la suprahiliar, ha presentado una mayor incidencia de ascitis quilosa, complicaciones pancreáticas y complicaciones vasculares; además, las metástasis por arriba del hilio renal, son muy raras en etapas tempranas de los TCGNS.¹ Se realizará sólo cuando existan masas posteriores a tratamiento con QT. La DLRP, incluye los siguientes grupos ganglionares: Precaval, retrocaval, paracaval, interaortocaval, retroaórtico, preaórtico, paraaórtico e iliacos comunes bilaterales. La mortalidad del procedimiento es del 1% y las complicaciones mayores como hemorragia, lesión ureteral, obstrucción intestinal, tromboembolia pulmonar y dehiscencia de herida, son raras. Las complicaciones menores, son atelectasias, linfocele, infección de sitio quirúrgico, íleo quirúrgico. La morbilidad a largo plazo en una DLRP es la eyaculación retrógrada e infertilidad secundaria a daño neural de las fibras simpáticas. Se puede disminuir la probabilidad de ésta complicación, al disecar solo los ganglios interaortocavales y los ipsilaterales, así se evita lesionar el plexo

hipogástrico contralateral, preservando la eyaculación anterógrada en un 50 – 80%. Se puede hacer una cirugía conservadora del plexo hipogástrico ya sea de una DLRP primaria o posterior al tratamiento con QT, y en ésta, se deberán preservar ambas cadenas simpáticas, fibras postganglionares simpáticas y plexos hipogástricos, de esta manera se puede preservar la eyaculación anterógrada hasta en un 95%.

Observación. Las ventajas de la observación han sido derivadas de diversas situaciones: la eyaculación retrógrada que se produce posterior a una DLRP y la infertilidad; la frecuente ausencia de beneficios terapéuticos de la DLRP debido a que la orquiectomía fue curativa y la recurrencia sistémica se presenta en ausencia de enfermedad retroperitoneal; y, la habilidad del cisplatino para curar la enfermedad sistémica.

Aproximadamente 25 – 30% de los pacientes con marcadores tumorales normales que se dejan en vigilancia, tendrán recaídas durante la misma. El 50% de los pacientes con T2, T3 y T4 tendrán recaída comparado con el 15% de los T1. Menos del 10% de las recaídas en vigilancia de los TCGNS ocurrirán después de dos años posteriores a la orquiectomía comparado con el 30% de los seminomatosos. Algunos estudios, han demostrado que un mayor porcentaje de Carcinoma Embrionario, predice una mayor probabilidad de recaída. De la misma forma, la invasión linfática/vascular, predicen la posibilidad de recaída. En 2/3 partes de los pacientes, la recaída tendrá lugar en el retroperitoneo. En el 1/3 restante, serán los pulmones principalmente.¹

A los pacientes con T1 en esta etapa clínica, se les ofrecerá el tratamiento quirúrgico o la vigilancia. Si se escoge la cirugía, se recomienda hacer cirugía preservadora de tejido neural. Aunque la vigilancia puede ser escogida en tumores T2 – T4, se debe de recordar que la probabilidad de recurrencia es del 50%, y si ésta sucede, se deberá de realizar DLRP y dar tratamiento con QT

Quimioterapia. Dos ciclos de BEP (Bleomicina, Etopósido y Cisplatino), para los T2 – T4 han reportado menos del 5% de recaídas y una mortalidad menor del 1% en los TCG. Esto puede evitar la necesidad de una DLRP. Pero los pacientes se someten a los efectos adversos tempranos, tardíos y permanentes de la QT. Se puede sustituir el etopósido con Vincristina (BOP).¹

En los Estados Unidos, se recomienda la QT, sólo en los casos en los que posterior a la orquiectomía, continúe la elevación de los marcadores tumorales y la DLRP se deja para pacientes en los que posterior a la QT se demuestra enfermedad localizada en el retroperitoneo.¹

TRATAMIENTO ETAPA II (BAJA CARGA TUMORAL)

TCG Seminomatosos

La RT es el tratamiento de elección para los seminomas etapas IIA y IIB. Se realiza RT infrahiliar con portal en “pata de perro”. La dosis total es similar que en la etapa I, pero hay una dosis de incremento de 500 – 750 rad. La recaída es menor al 10% y la muerte por seminoma es rara. No se realizará profilaxis a mediastino.¹

TCG No Seminomatosos

En ausencia de marcadores tumorales elevados, los ganglios linfáticos ipsilaterales de menos de 3 cms se manejarán con DLRP. Si existen algunos otros síntomas (dolor de espalda baja, elevación de marcadores, metástasis contralaterales o bilaterales, masas mediastinales mayores de 3 cms) se deberá dar tratamiento con QT pues se supone la existencia de enfermedad sistémica.²¹

Posteriormente, se vigilará al paciente con menos de 6 ganglios involucrados o ninguno mayor de 2 cms. Del 10 – 20% de éstos pacientes tendrán recurrencia. Si se duda del apego del paciente a la vigilancia posterior al tratamiento, se deberá dar adyuvancia con QT.¹ Los pacientes que presentan recurrencia, deberán recibir 3 o 4 ciclos de QT basada en cisplatino (BEP o EP).

Identificación de recurrencia. Después del tratamiento con RT, se deberán solicitar marcadores tumorales, tele de tórax, y examen físico cada 6 semanas a 3 meses durante el primer año, cada 3 – 4 meses el 2º, e ir disminuyendo su frecuencia posteriormente. Una TAC se deberá realizar al término del tratamiento y cada 4 meses durante el 1º y 2º años.

TRATAMIENTO ETAPAS II Y III (TUMORES DE ALTA CARGA TUMORAL)

La enfermedad con alta carga tumoral, incluye enfermedad retroperitoneal voluminosa o extensa, metástasis ganglionares o viscerales supradiafragmáticas, y seminoma etapa clínica IIC. La QT basada en cisplatino, curará el 70 – 80% de éstos pacientes.¹

TCG de bajo riesgo

Las proporciones de respuesta, alcanzan un rango del 88 – 95%. La meta es alta eficacia con menor toxicidad.

Se ha demostrado que 3 ciclos de BEP son suficientes en éstos pacientes. Esquemas de EP, han demostrado también ser suficientes en los pacientes de buen pronóstico. Y no existen

muchas diferencias entre éstos dos esquemas de tratamiento, disminuyendo los riesgos de la toxicidad de la Bleomicina.¹ La terapia estándar será de 4 ciclos de EP o 3 de BEP.²¹

La toxicidad pulmonar por Bleomicina, puede resultar fatal en 1 – 3% de los pacientes. Se han detectado dos factores de riesgo principales para éstos pacientes: Alteraciones en la función renal y pacientes mayores de 40 años.²²

TCG de mediano y de alto riesgo

La sobrevida de éstos pacientes es de 75% y 45% para los pacientes de mediano y de alto riesgo respectivamente. Todos éstos pacientes, deberán incluirse en ensayos clínicos.

En los pacientes de alto riesgo, el manejo estándar es de 4 ciclos de BEP. Se puede utilizar VIP (Etopósido, Ifosfamida y Cisplatino) con factor estimulante de colonias, en pacientes con función pulmonar comprometida.²³

Manejo de enfermedad residual

La resección quirúrgica adyuvante de todos los sitios de enfermedad residual posterior a la QT y la normalización de los marcadores tumorales son parte integral del manejo de los TCG.

El abordaje multidisciplinario de los tumores germinales no seminomatosos, ha logrado sobrevidas mayores del 90%. La Linfadenectomía retroperitoneal posterior a quimioterapia en pacientes con tumores germinales no seminomatosos, ha demostrado una probabilidad de sobrevida libre de enfermedad a 10 años del 80%. El tamaño de la masa residual y el grado de riesgo son predictores importantes de recurrencia de la enfermedad.²⁴

Retroperitoneo. Los TCGNS tratados previamente con QT, se reportarán como necrosis o con fibrosis en el 40 – 50% de los especímenes. Teratoma en el 35 – 40% y TCG viable en el 10 – 15%. Se ha reportado que los marcadores preoperatorios, la ausencia de teratoma en el primario y el tamaño de la masa posterior a la QT se asociarán a un mayor o menor riesgo de enfermedad retroperitoneal residual viable. Sin embargo, la predicción de falsos negativos de necrosis es de un 20% aproximadamente.¹ Se define una TAC como normal cuando los ganglios linfáticos retroperitoneales son de 1 a 2 cms. El criterio tomográfico por si solo no es de relevancia para distinguir tumor viable o teratoma de necrosis. Se han reportado series en donde puede existir teratoma o TCG viable hasta en un 20% de los casos. El PET, se ha estudiado, sin embargo, un tamaño pequeño y el teratoma, pueden resultar en estudios falsos negativos. En cuanto a los marcadores tumorales, cabe mencionar que existe una gran utilidad en la determinación de la AFP para la predicción

de micrometástasis en retroperitoneo cuando se realiza la DLRP, obviamente, cuando la determinación de AFP se encuentra elevada previo a la orquiectomía.²⁵

Si hay enfermedad viable, se considerará parcialmente resistente y habitualmente progresará. La curación con esquemas de Vinblastina e Ifosfamida, es de solo un 25%. La resección completa de enfermedad viable seguida de dos ciclos adicionales de EP nos dará rangos de curación de hasta un 70%. El teratoma no resecado, podrá crecer o sufrir transformación maligna (a elementos como sarcoma o carcinoma). La recaída del teratoma, será con transformación clonal, será más común cuando se presente en un sitio metastásico, habitualmente es quimiorresistente y se asocia a un mal pronóstico.¹ Posterior a la QT, se deberá realizar la DLRP de forma bilateral, ya que no se justifica hacerlo de manera unilateral cuando existe enfermedad residual, a pesar de las complicaciones que podrían existir. En ocasiones, se deberán realizar resecciones en bloque, realizándose nefrectomía, resecciones intestinales y resecciones de grandes vasos. El riesgo de recaída con necrosis o teratoma en la pieza operatoria es de 5 – 10%. Como sea, no es indicativo dar QT posterior a éste hallazgo. Como ya se mencionó anteriormente, si hay enfermedad residual, se administran dos ciclos adicionales de EP y la curación puede ser de hasta un 70%.

Después de una segunda línea de Quimioterapia, la probabilidad de Tumor residual activo se eleva a un 50%.²⁶

Los pacientes sin tumor viable en la DLRP deberán ser vigilados muy sigilosamente en el período postoperatorio, debido a que el 18% de éstos, se encuentran en riesgo de una recurrencia subsecuente. Múltiples variables clínicas como una etapa clínica avanzada, grupo de bajo riesgo, tumor retroperitoneal voluminoso y HGC elevada antes del procedimiento; nos van a ayudar a identificar los pacientes con riesgo específico de recurrencia.²⁷

Se ha demostrado que la QT adicional parece solo ser benéfica cuando el residual tumoral es menor o igual a un 10% de células malignas viables.²⁸

El beneficio terapéutico de la cirugía posterior al tratamiento con QT han reportado tasas de supervivencia del 33 – 75%. Con supervivencias libres de enfermedad de hasta el 57% en pacientes con elevación de marcadores tumorales en un seguimiento de 57 meses. La mayoría de los estudios han reportado seguimientos favorables en pacientes con AFP en valores normales y resto de marcadores tumorales estables en el momento de la cirugía.

Se han establecido ciertos factores de mal pronóstico en pacientes en quienes se encuentra indicada la cirugía post QT, éstos incluyen HGC elevada, AFP elevada, la necesidad de una nueva DLRP y TCG viable en el espécimen quirúrgico.²⁹

El riesgo de progresión de enfermedad en pacientes con una disección incompleta es 4 veces mayor que en los pacientes a los que si se les realizó una cirugía completa. Es más, la sobrevida cae de un 84% en los pacientes con DLRP primaria a un 55% en los pacientes que requirieron una nueva intervención.³⁰ Por lo anterior, siempre deberá de realizarse un intento terapéutico en la primera cirugía.

Una adecuada integración de una reintervención y la QT puede salvar a un 70% de los pacientes con recaída retroperitoneo después de una DLRP subóptima.³⁰

En términos generales, la selección de pacientes a quienes realizarles cirugía, incluye: Descenso o estabilidad de las cifras de los marcadores tumorales después de la QT; Elevación lenta de los mismos después de una primera o segunda línea de tratamiento; Enfermedad residual en retroperitoneo (TAC), Elevación de marcadores al agotar las líneas de QT

En los TCGS, es necesario considerar que las complicaciones que pueden presentarse durante una DLRP serán mayores que en los TCGNS. Aún no es claro si el tamaño de la enfermedad residual en los tumores seminomatosos es un factor que prediga la presencia de enfermedad residual. Para ayudar a determinar esto, se recomienda la realización de un PET en pacientes con tumores residuales mayores de 3 cms. Si es negativo, la probabilidad de que se encuentre libre de enfermedad es alta.¹ Un PET positivo, indica enfermedad residual y la cirugía deberá llevarse a cabo. Pacientes con tumor retroperitoneal menor de 3 cms podrán ser observados.

La cirugía laparoscópica para el retroperitoneo, se inició en 1992. En enfermedad retroperitoneal del Ca testicular, su importancia desde el punto de vista oncológico, aún no ha sido muy demostrado. No ha habido estudios que determinen que hay ventajas, fuera de la recuperación más pronta del paciente. Sin embargo, se espera que los resultados sean favorables.³¹

Resecciones pulmonares y mediastinales

Alta probabilidad de viabilidad de células tumorales malignas en metástasis que se encuentran por fuera del retroperitoneo. El sitio mas frecuente, será el mediastino. La enfermedad postquimioterapia del pulmón, mediastino y el cuello requiere remoción quirúrgica, incluso si la DLRP se ha realizado y se ha documentado tejido con necrosis. Hay discordancia histológica en un 29 – 46% de los casos entre el retroperitoneo y el tórax.³¹ Deberá de intentarse la remoción quirúrgica de éstas.³²

Otros procedimientos

Muy pocos pacientes requieren procedimientos quirúrgicos en múltiples sitios. Habitualmente se realiza en retroperitoneo, pulmones y en menores ocasiones en cuello. La histología en un residual cervical, no podrá ser predicha en base a la histología en otro sitio. Si previo a la QT no se realizó orquiectomía, ésta deberá realizarse inmediatamente después, esto, por la alta posibilidad de enfermedad.¹ Se deberán reseca todos los sitios de enfermedad residual para observar los hallazgos histológicos y compararlos con el procedimiento inicial, que habitualmente es la orquiectomía.

MANEJO DE LA RECAÍDA DESPUÉS DE LA QT Y ENFERMEDAD REFRACTARIA

Un 20 – 30% de los pacientes con TCG avanzado recaerán o fallarán en la respuesta completa de QT convencional basada en cisplatino.

Factores pronósticos: QT de salvamento

El porcentaje de curación es muy amplio, y va de un 0 – 70% en pacientes que presentan recurrencias o falta de respuesta a la primera línea de tratamiento. Se deberán evaluar los factores pronósticos para evaluar las tasas de respuesta y determinar esquemas de dosis mayores si éstos fuesen necesarios.¹ Pacientes con respuesta inicial completa, tienen de un 35 – 40% de sobrevida a 3 años con terapia de salvamento de vinblastina e ifosfamida. Pacientes con respuesta incompleta o recurrencia a mediastino, la sobrevida a 3 años es menor del 10% con terapia basada en cisplatino.

Terapia de salvamento de dosis convencionales

Combinación de ifosfamida con cisplatino, etopósido y vinblastina (VeIP) es un régimen en pacientes con recaída de remisión completa. Aproximadamente el 25% de los pacientes tuvieron una respuesta completa

Terapia de altas dosis

En tres series de pacientes, con TCG progresivo y refractario, que recibieron carboplatino y etopósido con o sin Ciclofosfamida o ifosfamida se mostró que aproximadamente el 20% de los pacientes estaban vivos y sin enfermedad en un seguimiento a largo plazo. Se ha adicionado paclitaxel a esquemas de cuatro medicamentos con adecuados resultados.

Nuevos agentes

Se ha demostrado actividad antitumoral con gemcitabina y oxaliplatino, reportando tasas de respuesta del 44% en pacientes con TCG refractario a tratamiento con cisplatino. Paclitaxel y gemcitabina tienen actividad después de terapias de altas dosis en pacientes seleccionados con carga tumoral mínima y respuestas completas previas.¹

Hay respuesta del 21.4% en pacientes con recaída que han sido tratados con gemcitabina. Otra opción para terapéutica de salvamento es el Irinotecan.

La cirugía después de QT de salvamento

La QT adicional no ofrece beneficios de sobrevida en pacientes con tumor viable en los pacientes sometidos a cualquier tipo de cirugía después de QT de salvamento, pero esto es muy opuesto si la resección es completa.¹

En general, la cirugía deberá de ser evitada si alguno de los marcadores se encuentra elevado después de la QT, pero existen estudios en los que se ha demostrado que los mejores candidatos para cirugía después de QT de salvamento, son aquellos pacientes con AFP elevada y masa retroperitoneal solitaria, sin embargo, muy pocos pacientes son buenos candidatos a éste tipo de cirugía.¹

SECUELAS DEL TRATAMIENTO

Existen diversas secuelas del tratamiento que se pueden presentar en éstos pacientes, van desde náusea y vómito por la QT hasta el desarrollo de segundos tumores malignos.

Las mencionaremos a continuación: Nefrotoxicidad, mielosupresión, neuropatía periférica, toxicidad pulmonar, toxicidad vascular, infertilidad, tumores malignos (leucemias), sarcoidosis.^{1,33} Y se pueden resumir en la siguiente tabla:

Complicaciones del Tratamiento del Cáncer Testicular			
	Cirugía	Quimioterapia	Radioterapia
Corto plazo	Sangrado de vasos espermáticos Infección de sitio quirúrgico Estética Lesiones vasculares Lesiones intestinales Linfocele Ascitis Quilosa Lesión de ureteros Complicaciones tromboembólicas Pancreatitis Oclusión intestinal	Hemototoxicidad Mucositis Neuropatía sensorial Ototoxicidad Fatiga Toxicidad pulmonar Cistitis hemorrágica Neurotoxicidad	Náusea Diarrea Alteraciones cutáneas Fatiga Anorexia
Largo plazo	Hernia incisional Disfunción eyaculatoria Infertilidad Oclusión intestinal	Leucemia Segundo tumor Nefrotoxicidad Neurotoxicidad Ototoxicidad Angiotoxicidad Cardiotoxicidad Alteraciones metabólicas y hormonales Infertilidad	Segundo tumor Cardiotoxicidad Infertilidad

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la enfermedad residual retroperitoneal post quimioterapia en el cáncer de testículo etapas clínicas II y III, se describen los hallazgos de necrosis, tumor activo o teratoma, pudiendo ser éste último maduro o inmaduro. La evolución clínica del teratoma maduro es incierta, y se recomienda el seguimiento con vigilancia clínica, con estudios radiológicos y marcadores tumorales. Durante éste estudio, se buscará la relación de teratoma maduro como hallazgo histopatológico y se observará el comportamiento clínico del mismo.

Esperamos encontrar resultados similares a los publicados en la literatura internacional. Es decir, creemos que si el reporte es de teratoma maduro, el pronóstico será favorable y si hay tumor residual, la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global estarán disminuidas.

JUSTIFICACIÓN

El objetivo del estudio, es realizar un análisis de la experiencia del servicio de oncología en linfadenectomía retroperitoneal en cáncer de testículo. De la misma forma, veremos la frecuencia de los tipos celulares encontrados en el reporte histopatológico del espécimen y la evolución clínica de los mismos.

Se realizará un análisis de la Linfadenectomía Retroperitoneal en el Cáncer de Testículo posterior al tratamiento con QT en las etapas clínicas II y III. Estudiando los resultados histopatológicos y la evolución posterior de los pacientes, tratando de determinar la sobrevida libre de enfermedad, la sobrevida global en relación a éstos. También, se analizarán las situaciones inherentes a la cirugía, como tipo de cirugía realizada (completa o incompleta), sangrado, complicaciones, días de estancia intrahospitalaria y evolución posterior.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizará un estudio observacional, no experimental, retrospectivo y transversal

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Analizar nuestra experiencia en la linfadenectomía retroperitoneal en el cáncer testicular etapas clínicas II y III postquimioterapia. Se hará un énfasis en el comportamiento posterior del teratoma maduro.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de las libretas de quirófano del servicio de oncología, determinando las disecciones retroperitoneales efectuadas en los pacientes con cáncer de testículo. Posteriormente se realizó una revisión de los expedientes, tomando en cuenta las siguientes variables:

- Edad
- Etapa clínica
- El diagnóstico histopatológico del testículo afectado (inicial)
- El grado de la IGCCSRC
- El tratamiento previo utilizado
- Si se realizó orquiectomía previa
- El tamaño ganglionar documentado previo a la cirugía (por TAC preferentemente)
- Los marcadores tumorales previos a la cirugía (DHL, AFP, HGC)
- La cirugía realizada
- El sangrado durante la cirugía
- El tamaño tumoral encontrado en la cirugía
- Las complicaciones transoperatorias y postoperatorias encontradas
- El reporte histopatológico final
- Marcadores tumorales posteriores a la cirugía
- El manejo posterior a la cirugía (vigilancia o quimioterapia)
- Si hubo persistencia o recurrencia tumoral
- El tiempo en que el paciente fue vigilado y/o tratado, evaluando la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad hasta el 1 de julio del 2008

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se analizarán los pacientes del sexo masculino con diagnóstico de cáncer de testículo etapas clínicas II y III a quienes se les realizó linfadenectomía retroperitoneal y se analizarán las variables anteriormente comentadas. Se revisarán los expedientes de los procedimientos realizados entre el 1 de enero del 2000 hasta el 30 de junio del 2008

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

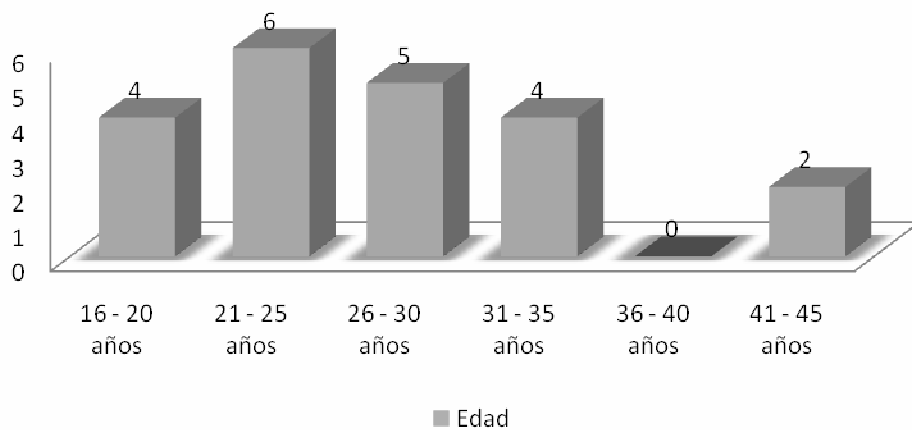
Se excluirán a los pacientes con expedientes que no se encuentren en el archivo en el momento de la revisión

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 21 pacientes con los criterios de inclusión reportados anteriormente.

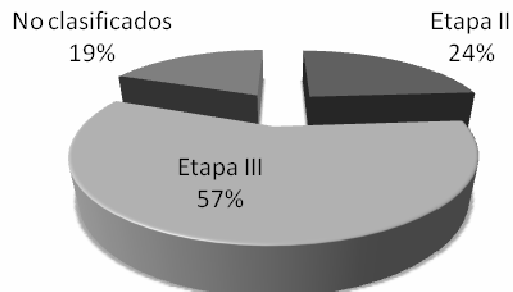
Edad

La edad promedio fue de 27 años (con un rango de edad de los 17 a los 48 años de edad). Dividiendo en grupos de edad, tenemos en el grupo de los 16 – 20 años 4 pacientes (19%), 21 – 25 años 6 pacientes (29%), 26 – 30 años 5 pacientes (24%), 31 – 35 años 4 pacientes (19%), 36 – 40 años ningún paciente (0%) y 41 – 45 años 2 pacientes (9%). Se muestran los resultados en la siguiente tabla:



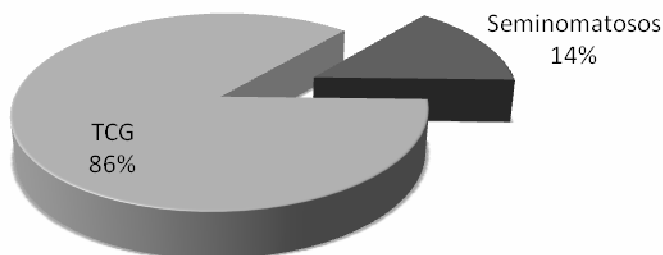
Etapa clínica

Todos los pacientes se encontraban en etapas clínicas II y III. 12 para la etapa III (57%), 5 para la etapa II (24%) y 4 no fueron clasificados (19%), ya que habían recibido tratamiento fuera de la unidad y del hospital, y que acudieron a completar tratamiento, pero que se encontraban como etapas avanzadas de Cáncer testicular.



Diagnóstico Histopatológico Inicial

De los 21 pacientes estudiados 3 pacientes (14%) fueron tumores seminomatosos. El resto de los 18 (86%), fueron tumores germinales mixtos.



Grado de la IGCCSRC

Solamente estaba consignado el grado en 3 pacientes, por lo anterior, no lo tomaremos en cuenta para el análisis del estudio.

Tratamiento previo

Todos los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia previo a la cirugía de retroperitoneo, la mayoría (18 pacientes) con BEP (seis ciclos), uno recibió CISCA (Ciclofosfamida, adriamicina y platino) y dos sólo EP. De los pacientes con BEP, 8 recibieron 2 ciclos y 10 recibieron 4 ciclos. El paciente de CISCA, recibió 4 ciclos y los 2 de EP, 2 ciclos.

Tamaño ganglionar (TAC)

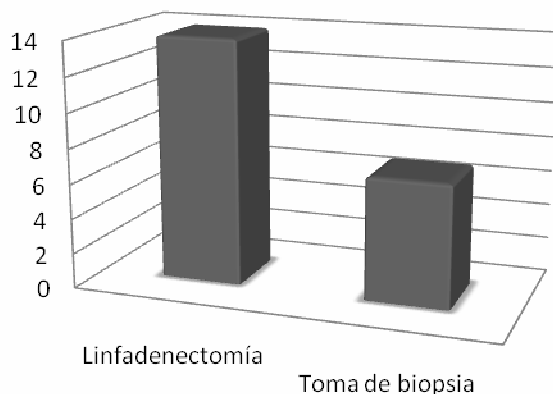
El tamaño de la enfermedad residual del retroperitoneo en ésta serie, fue muy variable. Se tomó en cuenta en un inicio lo referido en el reporte de la TAC, y de no existir en éste, se consideró lo referido en las notas del expediente. Éste, no fue consignado en 10 de los 21 pacientes sometidos a linfadenectomía retroperitoneal. De los 11 pacientes en los que si fue reportado, el rango en el tamaño fue de 3x3x3 cms hasta 18x18x18.

Marcadores tumorales previos a la cirugía (DHL, AFP, HGC)

Solamente en 4 de los 21 pacientes se les solicitaron marcadores tumorales previamente a la cirugía, esto dificulta poder analizar los resultados comparativos entre la importancia de los marcadores en relación con los hallazgos histopatológicos en retroperitoneo.

Cirugía realizada

Se realizó linfadenectomía retroperitoneal en 14 pacientes (66%), en 7 pacientes (34%) se realizó solamente la toma de biopsia. Los motivos por los que se realizó solamente detumorización o toma de biopsia, fue la dificultad técnica por involucro de los grandes vasos (aorta y cava) o de los vasos renales.



Sangrado

El sangrado promedio se determinó solamente en los pacientes que efectivamente fueron sometidos a linfadenectomía (14 pacientes), lo anterior debido a que el sangrado en las biopsias fue mínimo. Éste fue de 259 ml, con un rango de 50 a 2000 ml. Presentándose el sangrado de 2000 ml en el paciente que tuvo lesión incidental de la arteria iliaca

El tamaño tumoral como hallazgo en la cirugía

El tamaño tumoral, fue determinado en volumen en base a las dimensiones referidas en la nota postoperatoria. Hay dos casos, en los que no se reportó. Éste fue en un promedio general de 997 cms³.

Complicaciones perioperatorias

Se reportaron incidentes solamente en dos cirugías, una lesión incidental de la arteria iliaca y una lesión del domo vesical, en ambos casos, el incidente fue resuelto en el momento y no se presentaron complicaciones inherentes a las mismas posteriormente.

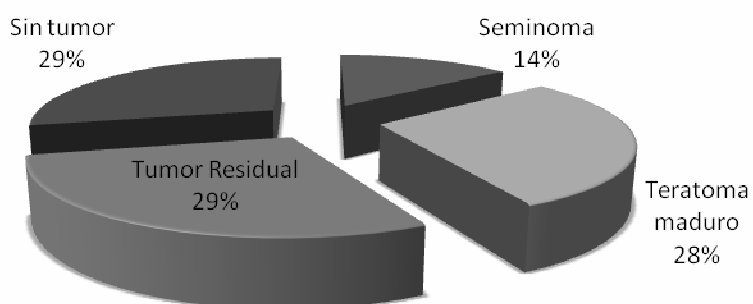
Complicaciones a mediano y largo plazo

En las notas clínicas de la evolución de los 21 pacientes, no se reportó si existieron o no complicaciones en relación a infertilidad por eyaculación retrógrada, en especial en los pacientes a los que sí se les realizó la linfadenectomía retroperitoneal completa. Tampoco se documentaron complicaciones en relación al sitio quirúrgico.

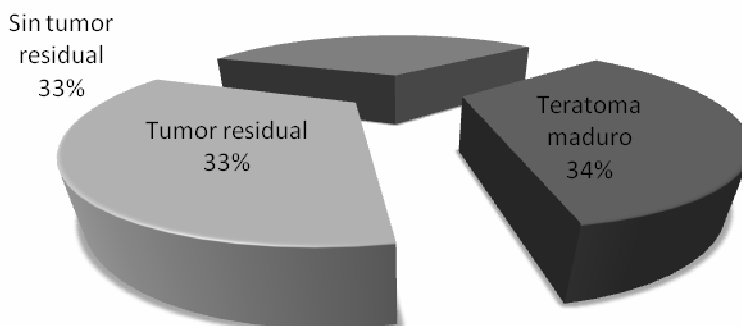
Reporte histopatológico del espécimen de retroperitoneo

En los 3 casos de seminoma, el Reporte del espécimen del retroperitoneo fue seminoma clásico. En los 18 restantes, hubo teratoma maduro en 6 pacientes, tumor residual en 6 casos, en 5 casos se reportó inflamación crónica o necrosis. Y uno de los casos, reportó quiste retroperitoneal.

A grandes rasgos, tendremos para el análisis 4 grandes grupos: Seminoma, 3 pacientes; Teratoma maduro, 6 pacientes; Tumor residual, 6 pacientes; y Sin tumor (Donde se incluirán los pacientes con inflamación, necrosis y quiste retroperitoneal), 6 pacientes.



Y considerando que el área de interés de nuestro estudio, son los 18 pacientes que se incluyen en los Tumores de Células Germinales:



Marcadores tumorales posteriores a la cirugía

Solamente fueron solicitados inmediatamente después de la cirugía en dos pacientes, por lo anterior el valor de los mismos no será significativo en el análisis final.

Manejo posterior a la cirugía

A 11 pacientes (52%) se les mantuvo en vigilancia. Los otros 10 (48%), recibieron tratamiento posterior. Desglosando éste renglón por grupos: Los 3 pacientes con seminoma, recibieron tratamiento sistémico posterior, 5 de los pacientes con tumor residual, y 2 pacientes con teratoma maduro por presentar enfermedad sistémica. Ninguno de los pacientes sin tumor residual, recibió tratamiento posterior al procedimiento quirúrgico. Uno de los pacientes con tumor residual (teratoma inmaduro) se decidió dejarlo en vigilancia.

Persistencia o recurrencia

Los 3 pacientes con seminoma, presentaron recurrencias fuera del retroperitoneo. De los 6 pacientes con teratoma maduro, 3 presentaron actividad tumoral posteriormente. 2 de ellos en retroperitoneo y uno de ellos en mediastino. De los 6 pacientes con tumor activo, 3 se mantuvieron sin actividad tumoral hasta su última fecha de seguimiento. Y de los 6 pacientes sin tumor activo, solamente uno de ellos, presentó recurrencia en la región cervical 19 meses después de la cirugía.

Vigilancia

Hasta el corte del seguimiento, de los 21 pacientes incluidos en el estudio; 13 pacientes se encuentran sin actividad tumoral. De los otros 8 pacientes que presentaron actividad tumoral en el seguimiento, 7 han fallecido y uno dejó de acudir posterior a ofrecérsele una nueva línea de tratamiento sistémico.

De los 3 pacientes con seminoma, los 3 han fallecido por actividad tumoral. De los pacientes con teratoma maduro, los 6 se encuentran vivos, uno de ellos abandonó tratamiento y seguimiento al haber recurrencia en mediastino y otro de ellos, presentó recurrencia en retroperitoneo, pero no aceptó nuevo procedimiento quirúrgico. De los pacientes con tumor activo, 4 se encuentran sin datos de actividad tumoral y 2 han fallecido. Y de los pacientes sin tumor residual, el paciente que presentó recurrencia, falleció. Los otros 5 pacientes se encuentran sin actividad tumoral.

Sobrevida Global y Sobrevida Libre de Enfermedad

De los 21 pacientes, uno de ellos abandonó su seguimiento, mientras se les proponía continuar tratamiento sistémico. Por lo anterior, se realizó el cálculo de la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en base a 20 pacientes. Tomando en cuenta los meses de

sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad de todos los pacientes, realizándose un promedio de los mismos

Se presentó una mortalidad global del 33%

La SG de los 20 pacientes es de 38 semanas, y la SLE fue de 26 semanas.

Del grupo de Seminoma, la SG fue de 26 meses y la SLE fue de 21 meses. En los pacientes con tumor residual, la SG fue de 40 meses y la SLE de 33 meses. Los pacientes sin tumor, tuvieron una SG de 40 meses y una SLE de 30 meses. El grupo de los pacientes con Teratoma tuvo una SG de 27 meses y 14 meses de SLE. Cabe mencionar que el paciente que abandonó seguimiento y tratamiento fue del grupo de pacientes con teratoma maduro.

Histología retroperitoneo	SG	SLE
Seminoma	26	21
Tumor residual	40	33
Sin tumor viable	40	30
Teratoma maduro	27	14

DISCUSIÓN

Durante la realización del presente trabajo, agrupamos los resultados del espécimen de retroperitoneo en 4 grandes grupos: Seminoma (14%), sin tumor residual (29%), teratoma maduro (28%) y con tumor viable o residual (29%). Retirando de éste grupo a los tumores seminomatosos, tenemos un 33.33% para cada uno de los grupos, que comparándolos con la literatura internacional, en donde se menciona tumor residual en el 20%, teratoma maduro en el 40%, y necrosis en el 20%, tenemos una diferencia que es un poco más significativa en el caso del tumor residual.

Otra situación a considerar, fue el comportamiento del teratoma maduro en nuestro grupo de estudio, ya que los 6 pacientes que se incluyeron en éste grupo, fueron manejados con vigilancia, y de ellos, 4 presentaron recurrencia, 3 de ellos en retroperitoneo y uno en mediastino, siendo éste un comportamiento poco habitual de éste grupo de tumores.

La sobrevida libre de enfermedad, y la sobrevida global, son poco valorables, ya que el seguimiento del último paciente es a un año, pero realmente no era uno de los principales objetivos del estudio. En el grupo de los pacientes de teratoma maduro, en relación a la sobrevida libre de enfermedad, es importante mencionar que en el grupo de los pacientes de teratoma maduro, hay 3 pacientes con una sobrevida libre de enfermedad de 15 meses en promedio, por lo que éstas cifras disminuyen de forma importante la SLE y la SG

CONCLUSIONES

Llama la atención el comportamiento de los diferentes grupos tumorales, en ocasiones, siendo predecibles; como el grupo de tumores reportados con necrosis, inflamación y el quiste retroperitoneal, en donde solo uno (el de quiste retroperitoneal), presentó recurrencia, aunque, ésta se debió de haber presentado sin tener relación con el RHP del retroperitoneo.

Los pacientes con tumor seminomatoso residual en retroperitoneo tuvieron una mala evolución, con recurrencia de la enfermedad y con mortalidad del 100%.

Los 6 pacientes con tumor residual (en donde se incluyó a un paciente con teratoma inmaduro), fueron manejados posterior a la cirugía con QT. Y presentaron una mortalidad del 33%.

El grupo que llama la atención es el de los teratomas maduros, ya que en la literatura, se reportan con un comportamiento incierto y la recomendación terapéutica es la vigilancia. En éste grupo de 6 pacientes, se continuó con las recomendaciones de vigilancia, y en la evolución posterior, en 4 de ellos hubo recurrencia de la enfermedad, 3 de ellos en retroperitoneo y uno de ellos en mediastino. De estos 4 pacientes, uno falleció, y dos de ellos abandonaron sugerencias de tratamiento, a uno de ellos, se le ofrecía una nueva línea de QT y al otro, tratamiento quirúrgico.

Con lo anterior, valdrá la pena plantearse la necesidad de ofrecer una terapia de consolidación posterior a los hallazgos de teratoma maduro

Considero importante mencionar la necesidad de solicitar los marcadores tumorales previos a la cirugía, ya que en éste estudio no fue posible evaluar la utilidad de los mismos para sospechar enfermedad residual, como se comenta en la literatura en relación a la AFP. De la misma forma, es importante mencionar que hubo muchos pacientes que no fue posible evaluar por encontrarse los expedientes depurados en el archivo de nuestro servicio, así no fue posible evaluar un mayor porcentaje de éste grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bosl, BAjorin, Sheinfeld, Motzer, Chaganti. Cancer of the Testis. Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 8th edition. 2008
2. Eric huyghe, tomohiro matsuda and patrick thonneau. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *Jour Urol*. Vol. 170, 5–11, july 2003
3. Gajendran, VK, Nguyen, M, Ellison, LM. Testicular cancer patterns in African-American men. *Urology* 2005; 66:602. Mitchell H. Sokoloff,* Geoffrey F. Joyce, Matthew Wise and the Urologic Diseases in America Project, Testis Cancer; *Jour Urol*; Vol. 177, 2030-2041, June 2007
4. Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:71.
5. Bray, F, Richiardi, L, Ekbom, A, et al. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer* 2006; 118:3099.
6. McGlynn, KA, Devesa, SS, Graubard, BI, Castle, PE. Increasing incidence of testicular germ cell tumors among black men in the United States. *J Clin Oncol* 2005; 23:5757.
7. Dieckmann, KP, Skakkebaek, NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. *Int J Cancer* 1999; 83:815
8. Michael E. Karellas, Ivan Damjanov, Jeffery M. Holzbeierlein, ITGCN of the Testis, Contralateral Testicular Biopsy and Bilateral Testicular Cancer; *Urol Clin N Am* 34 (2007) 119–125
9. Holzbeierlein, JM, Sogani, PC, Sheinfeld, J. Histology and clinical outcomes in patients with bilateral testicular germ cell tumors: the Memorial Sloan Kettering cancer center experience 1950 to 2001. *J Urol* 2003; 169:2122.
10. Harland, SJ. Conundrum of the hereditary component of testicular cancer. *Lancet* 2000; 356:1455.
11. Powles, T, Bower, M, Daugaard, G, et al. Multicenter study of human immunodeficiency virus-related germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2003; 21:1922.
12. Middleton, WD, Teefey, SA, Santillan, CS. Testicular microlithiasis: prospective analysis of prevalence and associated tumor. *Radiology* 2002; 224:425.
13. Erika Ringdahl, Kevin Claybrook, Testicular Microlithiasis And Its Relation To Testicular Cancer On Ultrasound Findings Of Symptomatic Men; *Jour Of Urol*; Vol. 172, 1904–1906, November 2004
14. Bosl, GJ, Motzer, RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997; 337:242

15. Intraocular Metastases From Testicular Cancer; *Journal of Clinical Oncology*, Vol 22, No 9 (May 1), 2004: pp 1753-1758
16. Robert H Jones and Paul A Vasey; Testicular cancer—management of early disease; *The Lancet Oncology*, Vol 4, December 2003, 730:737
17. Iffat Kamal et Stewart Fleming, Pathology of tumours of the male genital tract; *Surgery* 26:5; 2008, 183 – 187
18. D.M. Kristensen et al. *Molecular and Cellular Endocrinology* 288 (2008) 111–118
19. Greene Frederick et cols. AJCC Cancer Staging Manual, 6th edition; 2002
20. IGCCCG. International Germ Cell Consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594–603.
21. Horwich A. Testicular Cancer. In: Horwich A (Ed). *Oncology—a multidisciplinary textbook*. London: Chapman and Hall, 1995: 485–98
22. G. Varuni Kondagunta, Robert J. Motzer, Adjuvant Chemotherapy for Stage II Nonseminomatous Germ Cell Tumors; *Urol Clin N Am* 34 (2007) 179–185
23. Guy C. Toner, The Challenge of Poor-Prognosis Germ Cell Tumors; *Urol Clin N Am* 34 (2007) 187–197
24. Carver, Shayegan, Serio et cols. Long Term Clinical Outcome After Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Men With Residual Teratoma. *J Clin Oncol*. 26:9, 1033 – 1037. 2007
25. Stephen D. W. Beck, Richard S. Foster, Richard Bihrlle, and John P. Donohue, Significance of Primary Tumor Size and Preorchietomy Serum Tumor Marker Level in Predicting Pathologic Stage at Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Clinical Stage A Nonseminomatous Germ Cell Tumors; *Urology* 69 (3), 2007
26. Stephen D.W. Beck, Richard S. Foster, Richard Bihrlle, , Lawrence H. Einhorn, John P. Donohue; Post Chemotherapy RPLND in Patients with Elevated Markers: Current Concepts and Clinical Outcome; *Urol Clin N Am* 34 (2007) 219–225
27. Philippe E. Spiess, Nizar M. Tannir, Gordon A. Brown, Ping Liu, Shi-Ming Tu, James G. Evans, and Louis L. Pisters; Recurrence in Nonseminomatous Germ Cell Testis Tumor Patients with No Viable Tumor at Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection; *Urology* 70 (6), 2007, 1173 - 1178
28. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors; prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy results from an intenational study group. *J Clin Oncol* 2001; 19:2647

29. Stephen D.W. Beck, MD,* , Richard S. Foster, MD, Richard Bihrlle, MD, Lawrence H. Einhorn, MD,b, John P. Donohue, MD; Post Chemotherapy RPLND in Patients with Elevated Markers: Current Concepts and Clinical Outcome; *Urol Clin N Am* 34 (2007) 219–225
30. Joel Sheinfeld, Pramod Sogani; Reoperative Retroperitoneal Surgery; *Urol Clin N Am* 34 (2007) 227–233
31. Robert J. Hamilton, Antonio Finelli, Laparoscopic Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Nonseminomatous Germ-Cell Tumors: Current Status; *Urol Clin N Am* 34 (2007) 159–169
32. Robert H Jones and Paul A Vasey; Testicular cancer—management of advanced disease; *The Lancet Oncology* Vol 4 December 2003, 738 – 747
33. Melissa R. Kaufman, MD, PhD, Sam S. Chang, MD; Short- and Long-Term Complications of Therapy for Testicular Cancer; *Urol Clin N Am* 34 (2007) 259–268