

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

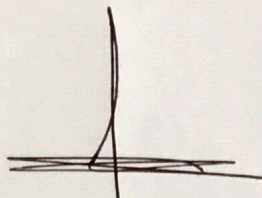
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE PACIENTES MASCULINOS CON TUMORES DE CÉLULAS
GERMINALES ESTADIOS II, III Y RECURRENTES TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA
EN LA CAJA COSTARRICENSE DEL SEGURO SOCIAL ENTRE 2012 Y 2016

Tesis sometida a la consideración de la Comisión
del Programa de Estudios de Posgrado de Oncología Médica
para optar por el grado y título de Médico
Especialista en Oncología Médica

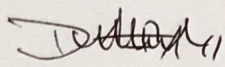
MANUEL ARCE VON HEROLD

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

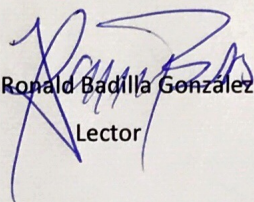
Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Oncología Médica de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Médico Especialista en Oncología Médica.



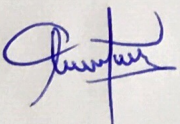
Dr. Carlos Zúñiga Orlich
Director de Tesis



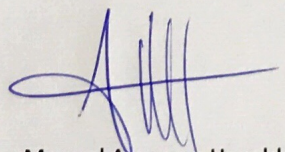
Dr. Denis Landaverde Recinos
Lector



Dr. Ronald Badilla González
Lector



Dr. Geiner Jiménez Jiménez
Director Programa de Posgrado en Oncología Médica



Manuel Arce von Herold
Candidato

TABLA DE CONTENIDOS

Portada.....	i
Hoja de Aprobación.....	ii
Tabla de contenidos.....	iii
Resumen.....	iv
Lista de cuadros.....	v
Lista de ilustraciones y gráficos.....	vi
Lista de abreviaturas.....	vii
Capítulo I	
Justificación del Estudio.....	1
Pregunta de investigación.....	1
Objetivos.....	2
Capítulo II	
Marco teórico.....	3
Capítulo III	
Materiales y métodos.....	14
Definiciones de supervivencia.....	14
Análisis estadístico.....	15
Capítulo IV	
Resultados.....	16
Capítulo V	
Discusión.....	38
Limitaciones.....	43
Conclusiones.....	44
Recomendaciones.....	45
Bibliografía.....	46
Anexo I.....	52

Resumen

Antecedentes: Los tumores de células germinales son el diagnóstico neoplásico más frecuente entre hombres jóvenes. La mayoría de los casos tienen un excelente pronóstico de curación con el tratamiento sistémico, incluso en estados avanzados de la enfermedad. Existen diversos esquemas quimioterapéuticos de manejo para los pacientes que no logran la curación con un primer tratamiento y a nivel internacional no existe consenso claro sobre cuál esquema utilizar.

Métodos: El propósito de este estudio fue corroborar que en nuestro medio se replican los resultados presentados internacionalmente y describir el comportamiento de manejo hacia los pacientes que recurren, así como evaluar los resultados de estos manejos. La investigación se enfoca en pacientes que hayan tenido mayor riesgo al presentar extensión de la enfermedad al abdomen, tórax o sistema nervioso central. Se buscaron pacientes que cumplieran con el perfil de la investigación entre bases de datos de los hospitales de la Caja Costarricense del Seguro Social y que hayan sido diagnosticados entre el 2012 y 2016. Se documentan 222 casos entre cinco hospitales.

Resultados: La supervivencia global a 5 años en nuestro medio varía entre un 97,1% y 49,9% según el estadio clínico, o entre un 89,3% y un 48,4% según el grupo de riesgo por IGCCCG. Los resultados fueron inferiores a los de grupos internacionales para los pacientes de riesgo intermedio y pobre. Los pacientes que reciben una segunda línea de tratamiento tienen una mediana de supervivencia de 22,7 meses y quienes reciben una tercera línea 5,4 meses. En nuestro medio se usan en segunda línea más de tres esquemas distintos con preferencias por uno u otro esquema según cada hospital. Los resultados entre estos esquemas parecen sugerir una tendencia favorable hacia el VeIP cuando se usan dosis convencionales y hacia las altas dosis en pacientes de riesgo GEIFP intermedio o mayor, a pesar de que no se pudo demostrar una diferencia estadísticamente significativa.

Conclusiones: La supervivencia a 5 años en pacientes con tumores de células germinales es muy alta, incluso entre quienes tienen un estadio clínico II, III o presentan recurrencias. Dentro de la Caja Costarricense del Seguro Social los pacientes con tumores de células germinales no seminomatosos de peor pronóstico tienen una supervivencia inferior a los resultados internacionales. Quienes han recibido quimioterapia de altas dosis en segunda línea parecen presentar una mejor supervivencia que quienes han recibido esquemas convencionales, sin ser esto estadísticamente significativo.

Lista de cuadros

Cuadro 1. Distribución por hospital de los distintos esquemas de tratamiento de segunda línea...20	
Cuadro 2. Supervivencia libre de progresión según distintas categorías evaluadas.....23	
Cuadro 3. Supervivencia global según distintas categorías evaluadas.....24	

Lista de ilustraciones y figuras

• Ilustración 1. Diagrama de flujo de los pacientes con tumores de células germinales elegibles e incluidos en el estudio.....	16
• Figura 1. Distribución de casos según estadio clínico.....	18
• Figura 2. Supervivencia libre de progresión en pacientes con tumores de células germinales estadios II y III.....	21
• Figura 3. Supervivencia global en pacientes con tumores de células germinales estadios II y III..	22
• Figura 4. Supervivencia global en pacientes con tumores de células germinales tipo no seminomatosos según sitio primario.....	25
• Figura 5. Supervivencia libre de progresión en seminomas EC II, III y recurrentes de buen riesgo.....	26
• Figura 6. Supervivencia global en seminomas EC II, III y recurrentes de buen riesgo.....	27
• Figura 7. Supervivencia libre de progresión en tumores de células germinales no seminomatosos EC II, III y recurrentes.....	28
• Figura 8. Supervivencia global en tumores de células germinales no seminomatosos EC II, III y recurrentes.....	29
• Figura 9. Supervivencia global en pacientes con tumores no seminomatosos que recurrieron o progresaron según pronóstico Fosså.....	30
• Figura 10. Supervivencia global en pacientes con tumores de células germinales tratados con una segunda línea de quimioterapia según riesgo GEIFP.....	31
• Figura 11. Supervivencia libre de progresión para pacientes con tumores de células germinales según segunda línea de quimioterapia.....	32
• Figura 12. Supervivencia global para pacientes con tumores de células germinales según segunda línea de quimioterapia.....	33
• Figura 13. Supervivencia libre de progresión para pacientes con tumores de células germinales según dosis empleada en segunda línea.....	34
• Figura 14. Supervivencia global para pacientes con tumores de células germinales según dosis empleada en segunda línea.....	35
• Figura 15. Supervivencia libre de progresión según dosis empleada en segunda línea para pacientes con riesgo GEIFP intermedio o mayor.....	36
• Figura 16. Supervivencia global según dosis empleada en segunda línea para pacientes con riesgo GEIFP intermedio o mayor.....	37

Lista de abreviaturas

- AD: altas dosis
- BEP: bleomicina, etopósido, cisplatino
- CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social
- EC: estadio clínico
- IGCCCG: *International Germ Cell Cancer Collaborative Group*
- IC: intervalo de confianza
- GEIFP: Grupo de Estudio Internacional de Factores Pronóstico
- PEI: cisplatino, etopósido, ifosfamida
- PVB: cisplatino, vinblastina, bleomicina
- TI-CE: paclitaxel, ifosfamida, carboplatino, etopósido
- TIP: paclitaxel, ifosfamida, cisplatino
- VeIP: vinblastina, ifosfamida, cisplatino
- VIP: etopósido, ifosfamida, cisplatino

CAPÍTULO I

JUSTIFICACIÓN

Los tumores de células germinales representan la neoplasia más frecuente entre hombres de 15 a 35 años. Este grupo demográfico es económicamente activo y su enfermedad y muerte resultan en un impacto significativo en sus núcleos familiares, en los cuales a menudo son proveedores únicos. El fallecer como adultos jóvenes resulta en más años de vida potencialmente productiva perdidos.

El presente estudio responde a la necesidad de conocer los datos nacionales sobre los casos de tumores de células germinales de mayor riesgo diagnosticados en la seguridad social.

La valoración de los casos permite averiguar aspectos esenciales sobre la distribución en estadificación y pronóstico inicial, los resultados en cuanto a supervivencia global, supervivencia libre de progresión y los resultados obtenidos según las distintas terapias empleadas. El trabajo también podría reafirmar estudios anteriores que han revisado algunas de estas características en hospitales del país, aunque hasta ahora no se ha diseñado una investigación exhaustiva que contemple todos los casos diagnosticados a nivel nacional en un periodo de tiempo reciente.

Esta investigación puede aportar un primer paso para evaluar y dirigir la terapia de los tumores de células germinales a nivel nacional, así como para generar nuevas hipótesis de investigación relacionadas con el tema.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la supervivencia global y supervivencia libre de progresión entre los pacientes masculinos de tumores de células germinales estadio II, III o recurrentes diagnosticados entre el 2012 y el 2016 y que recibieron quimioterapia en servicios de Oncología Médica de la Caja Costarricense del Seguro Social?

OBJETIVOS

Objetivo general

- Comparar los resultados en supervivencia global y supervivencia libre de progresión entre pacientes masculinos de tumores de células germinales estadios II, III y recurrentes tratados con quimioterapia en la seguridad social de Costa Rica y los datos presentados por otros grupos de estudio.

Objetivos específicos

- Describir la epidemiología de tumores de células germinales en hombres tratados con quimioterapia dentro de la seguridad social de Costa Rica.
- Determinar la supervivencia global y supervivencia libre de progresión a 5 años.
- Especificar la mediana de supervivencia global y supervivencia libre de progresión según los distintos estadios, histología, grupos de riesgo y grupos pronóstico.
- Identificar cuáles esquemas de tratamiento quimioterapéutico fueron utilizados y su distribución de uso entre los pacientes.
- Analizar efectividad de tratamientos de segunda y tercera línea por variables de supervivencia.

Capítulo II

MARCO TEÓRICO

Epidemiología

Los tumores de células germinales son la neoplasia más frecuente entre hombres de 15 y 35 años. Por su temprana edad de aparición, los tumores de células germinales son los que ocasionan más años de vida promedio perdidos entre las neoplasias de adultos ⁽¹⁾. En Costa Rica en el año 2014 hubo 109 casos de tumores testiculares, colocándolo como el undécimo cáncer más frecuente en varones para ese año en el país ⁽²⁾. El 90% del cáncer testicular corresponde a tumores de células germinales, los cuales se pueden dividir entre seminomas y no seminomatosos.

La incidencia del cáncer de células germinales presentó un aumento en el siglo XX en Norteamérica y Europa, por causas no conocidas. La incidencia también varía según distintas áreas geográficas, siendo mayor en Dinamarca y Suiza y menor en Japón, Israel y Finlandia ⁽³⁾.

Esta neoplasia actualmente cuenta con un buen pronóstico, con resultados de curación de hasta 95% de los casos ⁽⁴⁾.

Entre los factores de riesgo asociados a tumores de células germinales están la criptorquidia, el antecedente de un tumor de células germinales en el testículo contralateral y el tener un familiar en primer grado que haya tenido también el diagnóstico ⁽⁵⁾.

Presentación y diagnóstico

La manifestación inicial más frecuente es una masa escrotal indolora o con leve dolor. Los tumores de células germinales también pueden presentarse como una masa extragonadal en retroperitoneo, mediastino o sistema nervioso central. Ocasionalmente puede presentar dolor abdominal o lumbar, una masa abdominal palpable, disnea, dolor torácico, tos o fiebre ⁽⁶⁾.

El diagnóstico definitivo de cáncer de células germinales se hace por histopatología. En la mayoría de los casos, se hace posterior a una orquiectomía radical inguinal. El procedimiento suele indicarse por un hallazgo ultrasonográfico de una masa sólida intratesticular. El diagnóstico también puede hacerse en el contexto clínico de hallazgos radiológicos y serológicos sugestivos, sobre todo en un hombre joven.

Histología, marcadores tumorales e historia natural

Las histologías del cáncer de células germinales pueden ser seminoma, carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino o seno endodérmico, coriocarcinoma y teratoma. El tumor puede componerse por una o varias de estas histologías.

Los marcadores tumorales se utilizan para clasificar el pronóstico y dar seguimiento a un paciente. La alfafetoproteína, la gonadotrofina coriónica humana y la deshidrogenasa láctica deben valorarse antes y después de una orquiectomía; si después del procedimiento estos se normalizan no hay valor pronóstico en ellos.

El seminoma se asocia a elevación de gonadotrofina coriónica humana cuando tiene un componente de células gigantes de sincitotrofoblasto, pero esto ocurre en la minoría de los casos ⁽⁷⁾. El seminoma puro nunca eleva alfafetoproteína, por lo que un aumento de este marcador que no se pueda explicar por otra causa (como insuficiencia hepática) hace que se considere el tumor realmente como uno de componente mixto. El seminoma puede hacer metástasis linfáticas extensas a retroperitoneo, mediastino y cuello. Frecuentemente puede haber metástasis hematógenas a pulmón y menos frecuentemente a otros órganos ⁽⁸⁾.

El tumor carcinoembrionario puede presentar elevación de alfafetoproteína y de gonadotrofina coriónica humana. Tumores con esta histología pueden presentar metástasis hematógenas pulmonares y viscerales sin nódulos retroperitoneales ⁽⁹⁾.

El coriocarcinoma está compuesto tanto por citotrofoblasto como sincitotrofoblasto y característicamente eleva la gonadotrofina coriónica humana. Un tumor con un gran componente de esta histología puede presentar metástasis hemorrágicas diseminadas.

El tumor de saco vitelino o seno endodérmico eleva la alfafetoproteína. Un número importante de tumores mediastinales de células germinales están compuestos por histología de seno endodérmico.

El teratoma no eleva marcadores tumorales.

Clasificación pronóstica

A partir de 1991 el Grupo Colaborador Internacional de Cáncer de Células Germinales (IGCCCG, por sus siglas en inglés) empezó un esfuerzo multinacional para analizar casos retrospectivamente y poder llegar a un consenso en clasificación que les permitiera evaluar estudios que se realizaron bajo distintos lineamientos. A partir de esto podrían llevar a cabo nuevas

investigaciones que pudiesen ser fácilmente comparadas entre ellas al usar una misma clasificación para los pacientes.

La clasificación de la IGCCCG ⁽¹⁰⁾ agrupa los tumores de células germinales en buen pronóstico, pronóstico intermedio o pobre pronóstico basado en el sitio del primario, la presencia de metástasis viscerales extrapulmonares y los niveles de marcadores tumorales posterior a la orquiectomía.

En cuanto a seminoma, el grupo de buen pronóstico estuvo compuesto por el 90% de los casos y son aquellos que tienen un primario en cualquier sitio, que no tengan metástasis viscerales extrapulmonares y presenten niveles normales de alfafetoproteína, con cualquier valor de gonadotropina coriónica humana o de deshidrogenasa láctica. Este grupo presentó en su análisis una supervivencia libre de progresión a 5 años de 82% y una supervivencia global a 5 años de 86%. El grupo de pronóstico intermedio en seminoma representó el 10% de los casos y tiene las mismas características, salvo que presentan metástasis viscerales extrapulmonares. Este cambio les confiere una supervivencia libre de progresión a 5 años de 67% y supervivencia global a 5 años de 72%. El análisis no logró definir un subgrupo de seminoma que tuviese una supervivencia a 5 años marcadamente inferior, por lo que no existe la categoría de pobre pronóstico para ello.

En tumores no seminomatosos, el grupo de buen pronóstico fue el 56% de los casos, y corresponde a los que tienen un primario testicular o retroperitoneal, sin metástasis viscerales extrapulmonares y con marcadores postquirúrgicos en rangos apropiados (alfafetoproteína < 1 000 ng/mL, gonadotropina coriónica humana < 5 000 UI/L y deshidrogenasa láctica < 1,5 veces el valor normal superior). La supervivencia a 5 años para este grupo fue 92%. Los tumores no seminomatosos de pronóstico intermedio fueron el 28% de los casos y difieren del grupo de buen pronóstico en que alguno de los marcadores se encuentra en rangos intermedios (alfafetoproteína entre 1 000 y 10 000 ng/mL, gonadotropina coriónica humana entre 5 000 y 50 000 UI/L o deshidrogenasa láctica entre 1,5 y 10 veces el valor normal superior). Su supervivencia a 5 años fue 80%. El grupo de pobre pronóstico fue el 16% de los casos. Estos casos tienen un primario mediastinal, o metástasis viscerales extrapulmonares o marcadores tumorales en un rango pobre (alfafetoproteína > 10 000 ng/mL, gonadotropina coriónica humana > 50 000 UI/L o deshidrogenasa láctica > 10 veces el valor normal superior). Su supervivencia a 5 años fue de 48%. Las supervivencias libres de progresión fueron de 89%, 75% y 41% para cada grupo de riesgo.

Los pacientes de la serie original de la IGCCCG fueron tratados entre 1975 y 1990. Una actualización de la base de datos se presentó en el 2019 con casos tratados entre 1990 y 2013 ⁽¹¹⁾.

En esta nueva serie los pacientes con tumores no seminomatosos de riesgo bueno, intermedio y pobre tuvieron supervivencias libre de progresión a 5 años de 90%, 78% y 54%, respectivamente. La supervivencia global a 5 años de estos pacientes fue 96%, 89% y 67%, lo cual representa un aumento significativo con respecto a los datos de la serie previa.

Tratamientos de primera línea

Los pacientes en estadio I se dividen entre riesgo promedio y alto riesgo, según su tamaño e invasión de rete testis en seminoma y según la presencia de invasión linfovascular e histología en no seminomatosos. Estos pacientes característicamente no tienen enfermedad detectable radiológicamente en el retroperitoneo ni tórax. Un seminoma de riesgo promedio puede tener un riesgo de recurrencia al solo observarse de 15% a 20% mientras que un no seminomatoso puede tener un riesgo promedio de hasta 30%. Para los tumores de estadio I que se deciden tratar, así como los estadios II y III, las opciones de quimioterapia han ido evolucionando en los últimos 50 años. Las altas tasas de curación que se logran actualmente fueron alcanzándose paulatinamente conforme se fue comprobando la eficacia de nuevos esquemas terapéuticos.

En 1960 Li y colaboradores publicaron un estudio en pacientes con cáncer metastásico de células germinales en el que con actinomicina D, metotrexate y clorambucilo hubo respuesta en más del 50% de los casos, con incluso 5-10% de curación⁽¹²⁾. El porcentaje de respuestas completas mejoró con los ensayos clínicos de Samuels y colaboradores en el hospital MD Anderson. Ellos utilizaron vinblastina y bleomicina combinados⁽¹³⁾. Posteriormente, en 1974 en la Universidad de Indiana añadieron cisplatino al esquema de vinblastina y bleomicina, creando el esquema PVB⁽¹⁴⁾. Con este régimen y cirugía para metástasis residuales se logró alcanzar pacientes sin enfermedad hasta en un 85% y la supervivencia a 5 años aumentó a 60%⁽¹⁵⁾. El esquema se administraba cada 3 semanas por 4 ciclos, e inicialmente se daba también terapia de mantenimiento con vinblastina cada mes hasta por 2 años, hasta que en 1981 otro estudio del mismo centro mostró que eliminar esta terapia de mantenimiento no comprometía los buenos resultados⁽¹⁶⁾. El esquema BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino) tomó el lugar como esquema de primera línea en 1987 a partir de su comparación contra PVB, en la cual demostró mejor supervivencia en pacientes con enfermedad avanzada y menor morbilidad neuromuscular⁽¹⁷⁾. La probabilidad de supervivencia a dos años en este estudio fue de aproximadamente 80%.

Tratamientos de segunda línea

Pese al alto número de respuestas completas obtenidas con tratamiento de primera línea, entre 20% y 30% puede presentar respuestas parciales, enfermedad refractaria al tratamiento o recurrencias. En 1978 se logró por primera vez que un paciente con un tumor sólido obtuviese una respuesta completa suficientemente prolongada como para llamarle cura empleando una segunda línea de quimioterapia. El etopósido se introdujo al tratamiento del cáncer de testículo de esta manera, como tratamiento de rescate, antes de llegar a ser parte de los esquemas de primera línea. El medicamento se utilizaba combinado con cisplatino y vinblastina (y en algunos casos también adriamicina) como terapia de rescate en la Universidad de Indiana⁽¹⁸⁾.

Una década más tarde, ya con el esquema de bleomicina, etopósido y cisplatino consolidado como primera línea, se realizó un nuevo ensayo clínico con vinblastina, ifosfamida y cisplatino (VeIP) como tratamiento de segunda línea en aquellos pacientes que lo requirieran por persistencia, recurrencia o progresión de su enfermedad⁽¹⁹⁾. Los pacientes fueron tratados con vinblastina 0,11 mg/Kg/día (días 1 y 2), ifosfamida 1,2 g/m²/día (días 1 a 5) y cisplatino 20 mg/m²/día (días 1 a 5), repitiendo el ciclo cada 3 semanas para un total de 4 ciclos. El 23,7% de los pacientes del estudio lograron curación, demostrado por estar libres de enfermedad por periodos de seis y hasta once años. La mitad de las recurrencias ocurrieron en las primeras 18 semanas después del tratamiento. Hubo una marcada diferencia entre los pacientes que presentaron un primario gonadal (30% de curación) y los que tuvieron un primario extragonadal (5,7% de curación). Entre los pacientes que no tuvieron una respuesta completa con su tratamiento de primera línea un 14% logró permanecer libre de enfermedad tras el uso de VeIP.

Otros esquemas de dosis convencionales utilizados como tratamientos de segunda línea son el régimen PEI o VIP⁽²⁰⁾ compuesto por cisplatino (20 mg/m², días 1 a 5), etopósido (75-100 mg/m², días 1 a 5) e ifosfamida (1,2 g/m², días 1 a 5) y el esquema TIP⁽²¹⁾ a base de paclitaxel (250 mg/m² en día 1), ifosfamida (1,5 g/m² en días 2 a 5) y cisplatino (25 mg/m² en días 2 a 5). La eficacia de estos esquemas no ha sido comparada entre ellos directamente de manera prospectiva aleatorizada y al menos un análisis retrospectivo no demostró una diferencia en supervivencia a 5 años entre ellos⁽²²⁾.

Fosså y colaboradores desarrollaron un modelo pronóstico para pacientes con tumores no seminomatosos que progresaran después de una primera línea con cisplatino⁽²³⁾. Los pacientes que eran tratados con quimioterapia utilizaron dosis convencionales de tratamiento. Tres factores pronóstico fueron identificados: ausencia de respuesta completa al tratamiento de primera línea,

intervalo libre de progresión menor a 2 años y marcadores elevados al inicio de la terapia de rescate (alfafetoproteína mayor a 100 000 U/L o gonadotrofina coriónica humana mayor a 100 U/L). El grupo se dividió entre buen pronóstico (si tenían dos o menos factores de riesgo) o mal pronóstico (si tenían los tres). La supervivencia a 2 años fue de 56% contra 7%, respectivamente. El grupo de buen pronóstico a 5 años aún tenía supervivencia de 47%, mientras que ninguno de los pacientes de mal pronóstico llegaba a sobrevivir al tercer año. Entre los que tenían buen pronóstico fue posible subdividirlo aún más entre aquellos que tuvieron un intervalo libre de progresión mayor o menor a dos años, teniendo los primeros una supervivencia a 2 años del 74% comparado a 45% entre los del segundo subgrupo.

Tratamiento con altas dosis de quimioterapia

El concepto de quimioterapia de altas dosis con rescate medular se había utilizado previamente en distintas leucemias y linfomas. En un inicio los pacientes que llegaban a este tratamiento ya habían recibido muchas otras líneas terapéuticas. Luego tuvieron mejores resultados en curación y menor morbilidad al emplear el método antes, cuando todavía no acumulaban varias líneas previas de tratamiento⁽²⁴⁾. Basados en esta experiencia múltiples estudios intentaron probar si para el cáncer de células germinales también se podía obtener mejores tasas de respuesta, mayor curación y menor morbilidad al dar tratamiento con quimioterapia de altas dosis más tempranamente.

Desde mediados de los años 80 se realizaron estudios en que se buscaba combinar carboplatino y etopósido a altas dosis para el tratamiento de cáncer de células germinales en que hubiese progresión, persistencia o recurrencia de la enfermedad después de tratamientos de dosis convencionales. Estos dos medicamentos se escogieron por haber demostrado actividad contra los tumores de células germinales y su perfil de baja toxicidad extramedular, lo que permitiría usarlos a dosis elevadas junto a un rescate medular por trasplante autólogo. Los estudios llegaron a demostrar que a altas dosis de carboplatino se puede vencer un umbral de resistencia al cisplatino (cuyas dosis no se pueden elevar más allá del doble de lo convencional por sus efectos ototóxicos, nefrotóxicos y neurotóxicos)⁽²⁵⁾.

En la Universidad de Indiana se llevó a cabo un ensayo clínico entre 1986 y 1989 en el que se ofreció quimioterapia de altas dosis con carboplatino (900 – 2 000 mg/m²) y etopósido (1 200 mg/m²) y rescate autólogo de médula ósea a 40 individuos que recurrieron después de segunda línea o progresaron en menos de un mes de tratamiento con cisplatino⁽²⁶⁾. De los 40 pacientes

iniciales 23 recibieron el segundo ciclo y 15% del total lograron sobrevivir 28 meses o más después del tratamiento; todos los supervivientes habían recibido ya al menos dos líneas previas de quimioterapia. La mitad había progresado menos de un mes después de haber recibido cisplatino, pero esto no impidió por completo que hubiese respuesta al carboplatino, aunque sí fue un factor predictivo de menor respuesta al compararse con los pacientes que no eran refractarios al cisplatino. Entre todos los pacientes un 20% falleció por causas relacionadas al tratamiento, tales como hemorragias, sepsis fúngicas y estreptocócicas, enfermedad veno oclusiva y leucemia aguda no linfocítica. En este estudio los pacientes con primarios mediastinales tuvieron particularmente un pobre resultado, con medianas de supervivencia de 2 meses. Pese a la alta morbilidad, la quimioterapia de altas dosis con carboplatino y etopósido demostró ser una opción que ofrece curación a pacientes que de otra manera morirían por su enfermedad.

Motzer y colaboradores lograron obtener menor toxicidad hematológica e infecciosa y más pronta recuperación medular al dar el tratamiento tempranamente a pacientes de mal pronóstico después de una primera línea comparado a quienes habían ya recibido múltiples esquemas⁽²⁷⁾. En la Universidad de Indiana también lograron una mejor supervivencia y tolerancia al régimen al usarlo tempranamente, tanto al dar un ciclo de altas dosis como dos^(28, 29). Otros estudios también aportaron más evidencia a la idea de que el tratamiento de altas dosis usado tempranamente se toleraba mejor y daba mejores resultados^(30, 31). Seftel y colaboradores le dieron seguimiento a un grupo de 71 pacientes que recibieron altas dosis y rescate medular como segunda línea en Canadá. A 5 y 10 años la supervivencia global fue de 44,7% y 37,1%, respectivamente. Los hallazgos mostraron que la mayoría de las recaídas ocurren en el primer año después del tratamiento, aunque documentaron dos recaídas tardías 11 y 13 años después de este. La mortalidad relacionada a la terapia (12,6%) también fue menor que la reportada en estudios en pacientes con múltiples recurrencias tratadas anteriormente.

Pico y colaboradores publicaron el primer estudio aleatorizado prospectivo fase III que comparó terapia de rescate convencional contra uso de altas dosis⁽³²⁾. Cada uno de los brazos del ensayo tenía 3 ciclos de PEI o VeIP y el cuarto ciclo variaba según el brazo, siendo el brazo A un ciclo más de dosis convencional y el brazo B uno de CarboPEC (Carboplatino, etopósido y ciclofosfamida) a altas dosis. A pesar de la diferencia en toxicidad, la cual fue mayor en el brazo de quimioterapia de altas dosis, no hubo diferencia en beneficio de supervivencia entre ambos brazos. Este estudio tuvo varias limitaciones que pudieron afectar sus resultados negativos: excluía activamente a pacientes que fuesen refractarios al tratamiento con platino, solamente daba un ciclo de

quimioterapia de altas dosis y 27% de los pacientes en el brazo de altas dosis no llegaron a recibir el ciclo de altas dosis.

A pesar de ser el único estudio prospectivo aleatorizado fase III publicado hasta el momento, otros análisis retrospectivos hechos posteriormente han mantenido el debate entre el uso de dosis convencionales y altas dosis como primera línea de rescate. Lorch y colaboradores publicaron una revisión de casos de 38 centros internacionales de pacientes tratados con dosis convencionales o altas dosis como terapia de rescate⁽²²⁾. Derivado de este análisis retrospectivo se observó una mayor supervivencia global a 5 años (40,8% contra 53,2%) a favor de altas dosis, así como también a favor de ciclos secuenciales versus un único ciclo de altas dosis. El régimen de altas dosis con mejores resultados (62% de supervivencia global a 5 años) fue carboplatino y etopósido (sin oxazafosforinas ni tiotepa).

En la actualidad, los esquemas principales de quimioterapia de altas dosis recomendados son el de la Universidad de Indiana⁽³³⁾ y el de Kondagunta⁽³⁴⁾. El primero consiste en dos ciclos de carboplatino a 700 mg/m² junto a etopósido a 750 mg/m², ambos cada día por tres días seguido de rescate con células madre sanguíneas periféricas. El segundo esquema incluye primero una inducción con ifosfamida y paclitaxel por dos ciclos quincenales, seguido de tres ciclos de carboplatino a un área bajo la curva de 8 (mg/mL)^{-min} y etopósido a 400 mg/m², ambos cada día por tres días seguido de rescate con células madre sanguíneas periféricas.

Toxicidad

El perfil de toxicidad es distinto entre los pacientes que han recibido quimioterapia de altas dosis después de múltiples líneas de quimioterapia y los que la reciben tempranamente como terapia de rescate.

Al ser un tratamiento característicamente mielotóxico todos los pacientes suelen presentar neutropenia y llegan a depender de transfusiones sanguíneas de glóbulos rojos y plaquetas. La neutropenia y la trombocitopenia alcanzan niveles mayores a 500 neutrófilos y 20 000 plaquetas/microlitro en una mediana de 12 y 11 días, respectivamente. La fiebre neutropénica se presenta en aproximadamente 80% a 95% de los ciclos, según el esquema utilizado^(29, 32).

La toxicidad extramieloide aguda en quimioterapia de altas dosis temprana es predominantemente gastrointestinal, marcado por estomatitis en más de un 65%, náusea, vómitos y diarrea. Casi un 30% de los pacientes puede tener secuelas de neurotoxicidad periférica con parestesias en manos y pies. Hay pocos casos de ototoxicidad crónica que requieran el uso de un

dispositivo de audición, mientras que la enfermedad renal crónica puede presentarse en aproximadamente 21% de los sobrevivientes a largo plazo ^(29, 35).

Un estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico por el Grupo de Estudio Alemán de Cáncer Testicular encontró menor toxicidad en un brazo que utilizó un ciclo de VIP seguido de carboplatino y etopósido a altas dosis con rescate hematopoyético por tres ciclos al compararse con otro brazo que fue idéntico al usado por Pico y colaboradores en el estudio IT-94 ⁽³⁶⁾. Los resultados en supervivencia no difirieron entre ambos brazos y hubo una tendencia a mayor supervivencia en el seguimiento a largo plazo a favor del grupo que recibió altas dosis secuencial, lo cual atribuyeron a menor mortalidad temprana por toxicidad ⁽³⁷⁾.

Factores pronóstico en quimioterapia de altas dosis

El tratamiento de altas dosis implica mayor riesgo de morbilidad, estancia hospitalaria y uso de equipo e infraestructura de mayor costo comparado al tratamiento con dosis convencionales. Sin embargo, esta modalidad de tratamiento es la única opción de cura para un grupo de pacientes. Es claro que un porcentaje significativo de pacientes puede llegar a curarse con dosis convencionales, pero para aquellos que no lo logran el recurso de altas dosis es mejor utilizarlo tempranamente, lo cual hace importante seleccionar cuál paciente recibe como segunda línea dosis convencionales y cuál altas dosis.

Los factores pronóstico pueden ayudar a adaptar la elección de un tratamiento a los riesgos individuales de un paciente. Esto puede permitir que un paciente con un buen pronóstico no sea expuesto a un tratamiento de mayor toxicidad si el mismo buen resultado podría lograrse con otro de menor toxicidad. La escogencia entre dosis convencionales y altas dosis basada en estos factores pronóstico podría incluso ser más importante que el esquema específico utilizado de dosis convencionales o de altas dosis ^(38, 39).

El modelo pronóstico para rescate por quimioterapia convencional de Fosså y colaboradores descrito previamente mostró una supervivencia a 5 años de 47% entre los pacientes de pronóstico bueno e intermedio ⁽²³⁾. Los autores sugerían que en esos grupos ese resultado era comparable a la supervivencia de pacientes que reciben altas dosis, por lo que pueden usar un esquema convencional sin necesidad de exponerse a los riesgos implicados en la quimioterapia de altas dosis. Su sugerencia no es definitiva, ya que es limitada por su naturaleza retrospectiva y la ausencia de un control.

La experiencia en distintos centros aclaró factores pronóstico relacionados con la quimioterapia de altas dosis. Quienes tenían mejor pronóstico fueron los pacientes platino sensibles en su primera recaída y quienes no tenían un primario extragonadal ^(31, 40). Los que tienen un primario no seminomatoso mediastinal, o aquellos que son realmente refractarios al cisplatino o desarrollan progresión en el primer mes después de un esquema quimioterapéutico con platino tienen pobre resultado pese a la quimioterapia de altas dosis con rescate medular ^(26, 40).

Beyer y colaboradores realizaron un análisis basado en más de 280 pacientes que recibieron quimioterapia de altas dosis en cuatro centros en Europa y Estados Unidos a partir del cual identificaron una relación estadística entre los factores mencionados previamente. Esto permitió proponer categorías pronósticas para pacientes que llevarán quimioterapia de altas dosis ⁽⁴¹⁾. Los cinco factores que mostraron significancia en el análisis multivariado fueron progresión de la enfermedad antes de quimioterapia de altas dosis, tumor primario mediastinal, enfermedad refractaria antes de la quimioterapia de altas dosis (definida como enfermedad estable que progresa en las primeras cuatro semanas posterior al tratamiento con cisplatino), enfermedad refractaria absoluta antes de la quimioterapia de altas dosis (definida como enfermedad que no alcanza criterios de enfermedad estable y progresa durante el tratamiento con cisplatino) y niveles de gonadotropina coriónica humana > 1 000 U/L. A cada uno de esos factores se les asignó un puntaje, siendo este 1 para los primeros tres y 2 para el último par. Las categorías pronósticas se dividieron en buen pronóstico (puntaje 0), pronóstico intermedio (puntaje 1 o 2) o pobre pronóstico (puntaje > 2) y presentaban supervivencia a 2 años de 61%, 34% y 8%, respectivamente. Es importante destacar que el 90% de los pacientes tratados en Europa recibieron solamente un ciclo de altas dosis y que la mayoría lo recibió como tercera línea o más. Investigadores de la Universidad de Indiana, la cual también participó en el análisis de Beyer, realizaron posteriormente un estudio aparte en que los pacientes fueron tratados hasta en un 70% con dos ciclos de altas dosis y de manera más temprana, con lo que obtuvieron mejores resultados en supervivencia para las categorías pronósticas descritas ⁽⁴²⁾.

Con respecto a los tumores no seminomatosos primarios de mediastino, estos tienen particularmente pobre respuesta. Por mucho tiempo se consideró que no había beneficio en supervivencia con el tratamiento de altas dosis al no haber sobrevivientes en varios de las series desarrolladas en la última década del siglo XX ^(41, 42). La serie de Feldman con TI-CE sí logró un 24% de supervivencia libre de enfermedad a largo plazo entre sus pacientes con primario no seminomatoso de mediastino ⁽⁴³⁾.

El Grupo de Estudio Internacional de Factores Pronóstico desarrolló otro modelo pronóstico que fuese aplicable para pacientes que fueran a recibir tratamiento de rescate, independientemente de si se trata de dosis convencionales o altas dosis⁽⁴⁴⁾. Este modelo reconoce siete factores pronóstico: sitio del primario, respuesta al tratamiento inicial, intervalo libre de progresión, niveles de alfafetoproteína antes del inicio de terapia de rescate, niveles de gonadotrofina coriónica humana antes del inicio de terapia de rescate, metástasis en hígado, hueso o cerebro e histología. Según los distintos factores los casos se subdividen en cinco categorías de riesgo: muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto. La supervivencia global a 3 años para estos grupos fue de 77%, 65,6%, 58,3%, 27,1% y 6,1%, respectivamente. Esta clasificación es la única que subdivide riesgo para terapia de rescate en casos de seminoma. El análisis retrospectivo de Lorch y colaboradores discutido previamente tomó en consideración esta clasificación pronóstica, y encontró un beneficio significativo a favor de quimioterapia de altas dosis en los pacientes que tuviesen riesgo intermedio, alto y muy alto⁽²²⁾.

CÁPITULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El presente estudio es observacional descriptivo retrospectivo de revisión de expedientes de pacientes masculinos con diagnóstico de tumor de células germinales, diagnosticados entre 2012 y 2016 que hayan recibido quimioterapia como tratamiento en hospitales generales de la Caja Costarricense del Seguro Social. Se incluyeron los cinco centros con servicios de Oncología Médica en ese momento: Hospital México, Hospital San Juan de Dios, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, Hospital San Vicente de Paúl y Hospital Dr. Max Peralta Jiménez.

Se establece como criterios de inclusión que los pacientes sean de sexo masculino, mayores de 13 años, sin restricción de etnia, que tengan una biopsia positiva por tumor de células germinales tomada entre el 01 de enero 2012 y 31 de diciembre 2016 o un cuadro clínico con serología compatible con el diagnóstico, haber recibido quimioterapia en alguno de los cinco centros médicos mencionados anteriormente y tener un estadio clínico inicial II, III o presentar una recurrencia.

Como criterios de exclusión se estableció presentar otra neoplasia primaria activa, que se haya recibido tratamiento oncológico quirúrgico, radioterapéutico o quimioterapéutico fuera de la seguridad social posterior al diagnóstico, y la ausencia de expediente clínico.

Se recolecta información del expediente físico y digital de los pacientes cuyos datos se obtienen de las bases de datos de los servicios de Estadística, Farmacia y/o Patología de los distintos centros médicos.

Los trámites para la realización del estudio inician en octubre 2018, con aprobación del protocolo por parte del Comité Ético Científico Central en marzo 2019. La información se recopila y analiza entre los meses de abril y octubre 2019. La base de datos se fijó el 10 de octubre del 2019.

Definiciones de supervivencia

Según las definiciones del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos de América se usa para efectos de esta investigación la supervivencia global como el tiempo transcurrido a partir del inicio de tratamiento hasta la fecha de fallecimiento y en pacientes que se mantienen vivos hasta el momento cuando se efectúa la recolección de datos. Corresponde a supervivencia libre de progresión el período que transcurre durante y posterior al tratamiento en que no hay progresión de la enfermedad o muerte.

Análisis estadístico

Se realizaron pruebas de estadística descriptiva con intervalos de confianza de 95%. Se construyeron curvas de Kaplan-Meier para las variables de supervivencia global y supervivencia libre de progresión, utilizando un análisis de log rank como prueba de validez estadística.

El análisis de datos se realiza con el programa IBM SPSS Statistics versión 20.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

Población del estudio

Se logra obtener los datos de 222 pacientes masculinos con diagnóstico de tumor de células germinales estadios II, III o recurrentes que hayan recibido tratamiento quimioterapéutico en hospitales generales de la CCSS.

Inicialmente se contó con una base de datos de 506 pacientes, los restantes 284 casos se excluyen por distintos criterios, como se muestra en la Ilustración 1.

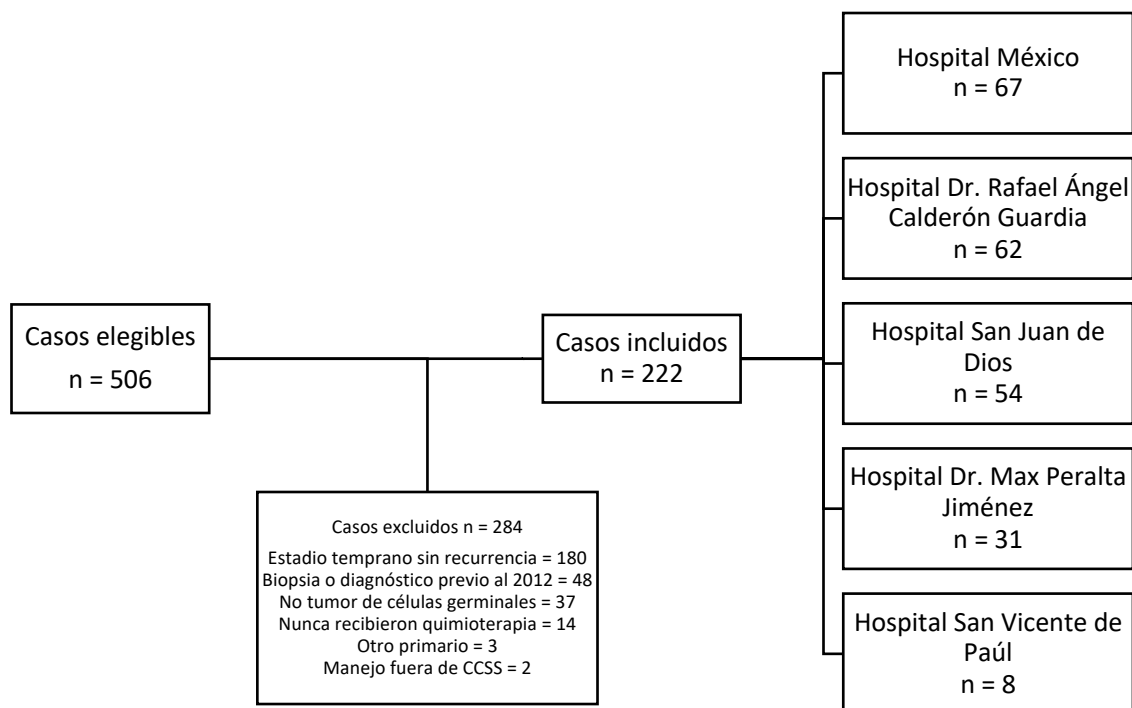


Ilustración 1. Diagrama de flujo de los pacientes con tumores de células germinales elegibles e incluidos en el estudio.

La distribución de los casos incluidos fue 67 pacientes (30,2%) tratados inicialmente en Oncología Médica en el Hospital México, 62 pacientes (27,9%) en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 54 pacientes (24,3%) en el Hospital San Juan de Dios, 31 pacientes (14,0%) tratados en el Hospital Dr. Max Peralta Jiménez y 8 pacientes (3,6%) en el Hospital San Vicente de Paúl. 8 pacientes llevaron un manejo compartido entre dos hospitales, al ser referidos a otro hospital para una nueva línea de tratamiento o seguimiento.

Patología

En cuanto a los componentes histológicos se pudo comprobar la presencia de seminoma en 122 pacientes, siendo ese el componente más frecuente (55,0%), seguido del tipo carcinoembrionario (103 pacientes, 46,4%), saco vitelino o seno endodérmico (78 pacientes, 35,1%), teratoma (69 pacientes, 31,1%) y coriocarcinoma (30 pacientes, 13,5%).

Los casos que correspondieron a seminomas como componente histológico único fueron 65 (29,3%). La mediana de edad al diagnóstico para estos pacientes fue de 36,1 años. Ciento cincuenta y cinco casos (69,8%) tuvieron algún componente no seminomatoso. La mediana de edad al diagnóstico para estos paciente fue de 26,2 años. En 2 casos no fue posible determinar si se trataba de un tumor seminomatoso o no seminomatoso.

Localización

En 191 casos (86,0%) se confirmó que el sitio del primario fue un testículo. Treinta casos (13,5%) fueron catalogados como tumores de células germinales extragonadales, siendo el mediastino el sitio más frecuente con 20 casos, seguido del retroperitoneo con 8 y el sistema nervioso central con 2.

Estadios clínicos y grupos de riesgo

Dieciocho pacientes desarrollaron una recurrencia tras presentar en un inicio enfermedad solamente a nivel testicular (estadio clínico I). Ocho de ellos tuvieron un estadio IA, siete IB y tres IS. Un total de 68 pacientes fueron estadio clínico II; diecisiete IIA, treinta y cuatro IIB y diecisiete IIC. La mayoría de los pacientes fueron estadio clínico III: de los 135 casos se pudo catalogar adecuadamente a veintinueve como IIIA, cincuenta y nueve IIIB y treinta y nueve IIIC. Esta distribución se presenta visualmente en la Figura 1.

Al momento del diagnóstico 22 pacientes presentaban metástasis viscerales extrapulmonares. Trece tenían enfermedad en hígado y 8 en sistema nervioso central.

Con respecto a los grupos de riesgo de la IGCCCG los 65 casos de Seminoma se dividieron en 63 casos de buen riesgo y 2 casos de riesgo intermedio. En cuanto a los tumores no seminomatosos 75 fueron de buen riesgo, 33 de riesgo intermedio y 43 de pobre riesgo. Cuatro pacientes de tumores no seminomatosos no pudieron ser catalogados adecuadamente por falta de datos serológicos post orquiectomía.

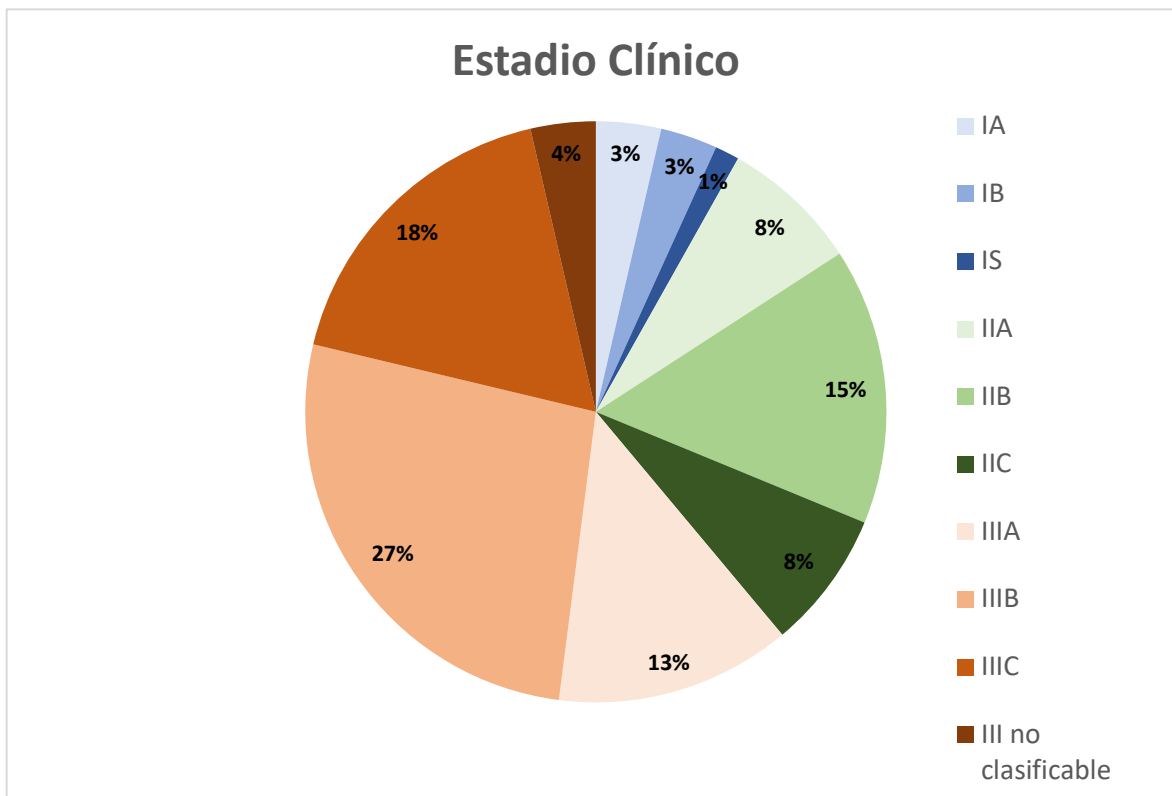


Figura 1. Distribución de casos según estadio clínico

Tratamientos de primera línea

Como manejo posterior al diagnóstico 196 pacientes tuvieron quimioterapia desde su tratamiento inicial, 15 tuvieron una disección ganglionar retroperitoneal inicial y 2 radioterapia. 16 pacientes no tuvieron una intervención después de la orquiectomía sino hasta una progresión o recurrencia, sea porque se eligió vigilancia como el modo de manejo (13 casos) o porque perdieron control médico (3 casos). Posterior a este manejo inicial 46 pacientes tuvieron una disección ganglionar retroperitoneal, 22 una resección en otro sitio y 7 radioterapia como tratamiento para su enfermedad residual.

Como primera línea de quimioterapia 216 pacientes (97,3%) recibieron un esquema a base de etopósido y cisplatino. Ciento ochenta y nueve pacientes recibieron solo el esquema BEP y 4 pacientes solo EP. Veintitrés pacientes tuvieron una combinación de estos dos esquemas. Dos pacientes de estadio I fueron tratados con carboplatino solamente. Cuatro pacientes tuvieron un tratamiento de primera línea que incluyó otro medicamento citotóxico, como ciclofosfamida (2 casos), carboplatino junto a bleomicina y etopósido (1 caso) o vinblastina e ifosfamida (1 caso).

Segunda y tercera línea

Cincuenta y dos pacientes (23,4%) recibieron una segunda línea de tratamiento con quimioterapia por progresión, persistencia o recurrencia de su enfermedad. De estos 40 recibieron un esquema de quimioterapia de dosis convencionales (76,9%) y 12 quimioterapia de altas dosis como segunda línea (23,1%). Eventualmente 18 pacientes llegaron a recibir una tercera línea de quimioterapia.

Los esquemas de dosis convencionales elegidos en segunda línea fueron VeIP en 24 casos, TIP en 13 casos, 1 caso vinblastina, ifosfamida y carboplatino y 2 casos BEP. La distribución según hospital de estos esquemas se presenta en el cuadro 1.

Cuadro 1. Distribución por hospital de los distintos esquemas de tratamiento de segunda línea

Hospital	VeIP	TIP	AD	VeIC	BEP
Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia	16	2	0	1	1
San Juan de Dios	3	4	8	0	0
México	1	7	4	0	0
Dr. Max Peralta Jiménez	4	0	0	0	1
San Vicente de Paúl	0	0	0	0	0

Quimioterapia de altas dosis

Diecisiete pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de quimioterapia, 12 como segunda línea y 5 como línea subsecuente. 7 pacientes fueron tratados en el Hospital México, de los cuales 5 recibieron un esquema de TI como quimioterapia para movilización de células madre previo a altas dosis de carboplatino y etopósido como publicado por Einhorn y colaboradores de la Universidad de Indiana (dos ciclos de carboplatino a 700 mg/m^2 y etopósido a 750 mg/m^2 ambos por tres días). Un paciente tuvo un ciclo de TIP y otro de TI y luego tres ciclos de altas dosis, y el otro paciente tuvo un esquema de vincristina, ciclofosfamida y epirrubicina seguido del esquema de altas dosis mencionado.

Los 10 pacientes del Hospital San Juan de Dios presentan mayor heterogeneidad entre los esquemas utilizados. Cuatro pacientes usaron un esquema de 2 ciclos de paclitaxel e ifosfamida seguido de 2 ciclos de carboplatino y etopósido a altas dosis similares a las publicadas por Einhorn. Otros 4 pacientes usaron ese esquema, pero agregando cisplatino a la quimioterapia de preámbulo. Un paciente utilizó el esquema de Kondagunta y otro tuvo dos ciclos de gemcitabina, oxaliplatino y paclitaxel seguido de carboplatino y etopósido a dosis de 800 mg/m^2 y 750 mg/m^2 respectivamente distribuido entre tres días.

Supervivencia

A una mediana de seguimiento de 37,3 meses un total de 52 pacientes (23,4%) habían fallecido.

La supervivencia libre de progresión y supervivencia global entre estadios clínicos II y III se presentan en las figuras 2 y 3. Las medianas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, así como los porcentajes a 3 y 5 años se encuentran en los cuadros 2 y 3.

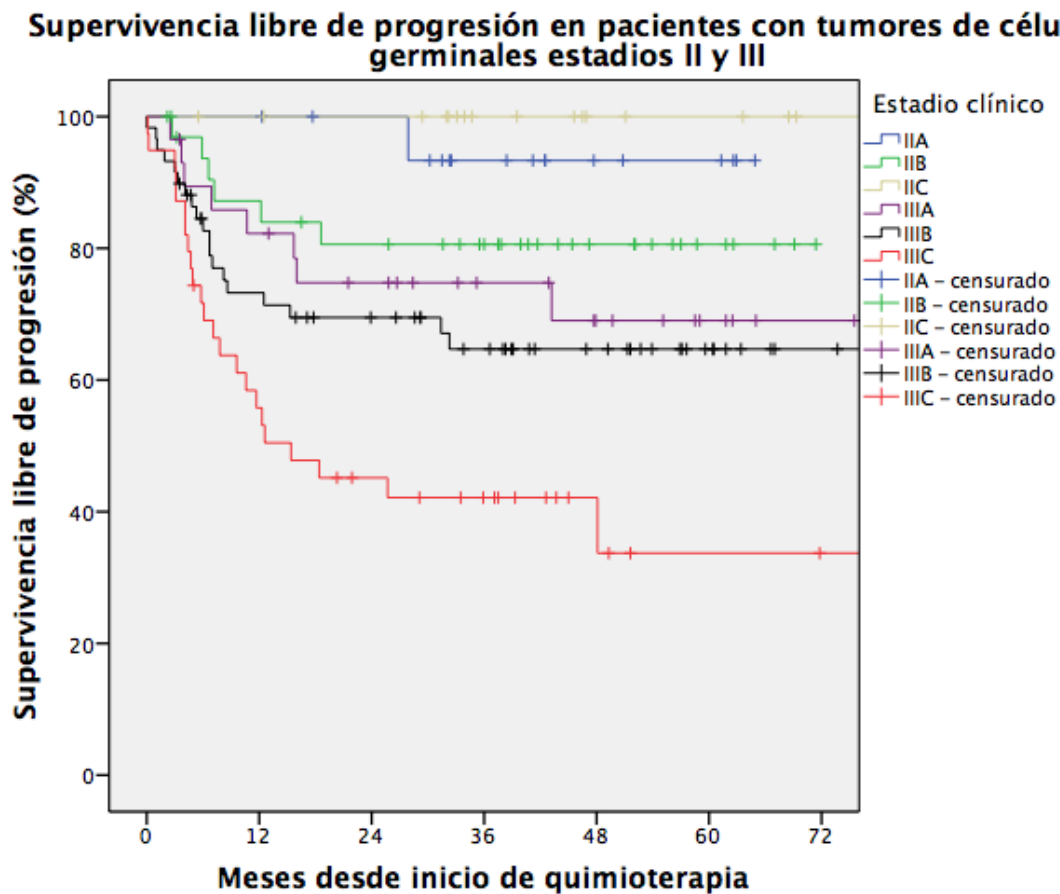


Figura 2. Supervivencia libre de progresión en pacientes con tumores de células germinales estadios II y III

Supervivencia global para tumores de células germinales estadio clínico II y III

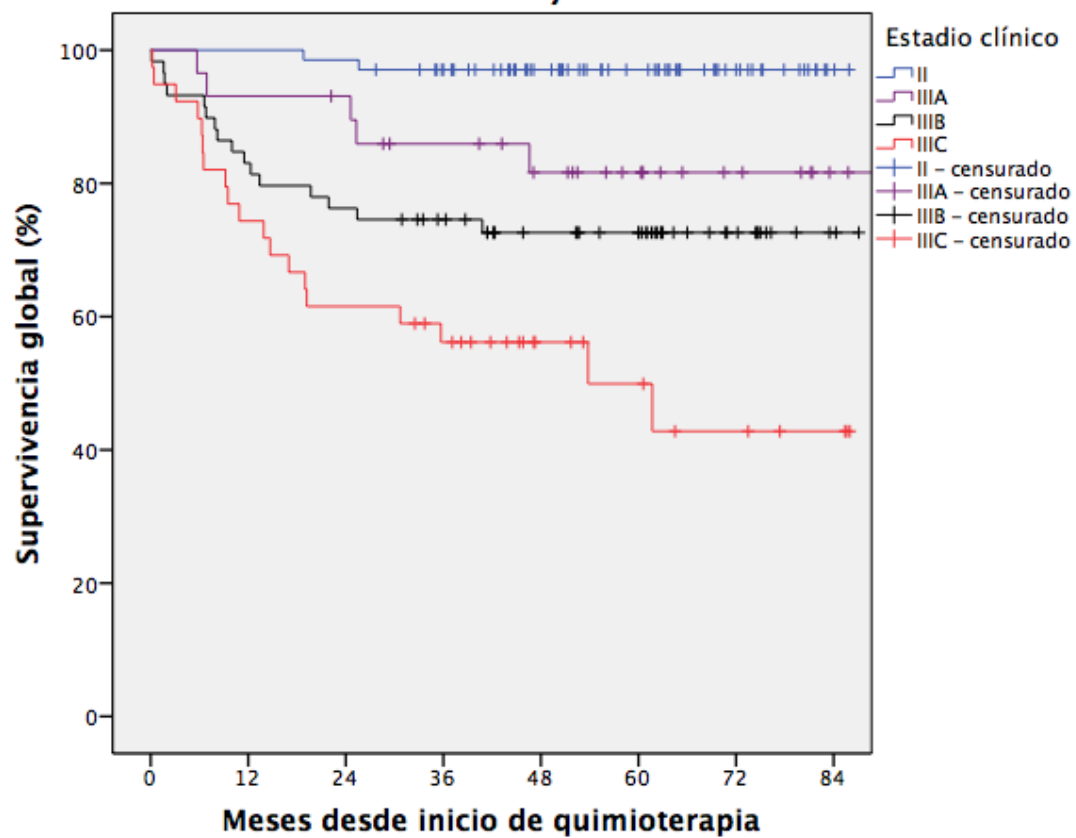


Figura 3. Supervivencia global en pacientes con tumores de células germinales estadios II y III

Cuadro 2. Supervivencia libre de progresión según distintas categorías evaluadas.

	Supervivencia libre de progresión (IC 95%)			
	N	% a 3 años	% a 5 años	Mediana en meses
Todos los pacientes	222			
Estadio clínico inicial				
I (recurrentes)	18	54,2 (28,7 – 79,7)	54,2 (28,7 – 79,7)	No alcanzada
IIA	17	93,3 (80,8 - 100,0)	93,3 (80,8 - 100,0)	No alcanzada
IIB	34	80,6 (66,7 - 94,5)	80,6 (66,7 - 94,5)	No alcanzada
IIC	17	100 (81,3 - 100)	100 (81,3 - 100)	No alcanzada
IIIA	29	74,8 (58,5 - 91,1)	69,0 (50,6 - 87,4)	No alcanzada
IIIB	59	64,7 (51,8 - 77,6)	64,7 (51,8 - 77,6)	No alcanzada
IIIC	39	42,1 (26,2 - 58,0)	33,7 (14,3 - 53,1)	15,4 (0 - 31,7)
Seminomas según riesgo IGCCCG				
Buen riesgo	63	69,3 (57,0 - 81,6)	69,3 (57,0 - 81,6)	No alcanzada
Riesgo intermedio	2	100 (0 - 100)	100 (0 - 100)	No alcanzada
No seminomatosos según riesgo IGCCCG				
Buen riesgo	75	80,5 (71,3 - 89,7)	80,5 (71,3 - 89,7)	No alcanzada
Riesgo intermedio	33	69,7 (52,8 - 86,56)	69,7 (52,8 - 86,56)	No alcanzada
Pobre riesgo	43	40,6 (25,7 - 55,5)	30,1 (13,2 - 47,0)	12,6 (2,8 - 22,4)
Segunda línea	52	39,7 (26,0 – 53,4)	35,3 (20,6 – 50,0)	8,7 (3,0 – 14,4)
Dosis convencionales rescate	37	32,9 (17,42 - 48,38)	28,2 (12,3 – 44,1)	7,0 (4,7 - 9,3)
VeIP	24	38,5 (18,3- 56,7)	30,8 (9,6 – 52,0)	8,7 (0,3 - 17,1)
TIP	12	25 (0,5 - 49,5)	-	4,6 (1,0 - 8,2)
Altas dosis	12	58,3 (30,5 - 86,1)	-	No alcanzada

Cuadro 3. Supervivencia global según distintas categorías evaluadas

	Supervivencia global (IC 95%)			
	n	% a 3 años	% a 5 años	Mediana en meses
Todos los pacientes	222			
Estadio clínico inicial				
I (recurrentes)	18	63,5 (40,0 – 87,0)	63,5 (40,0 – 87,0)	No alcanzada
II	68	97,1 (93,2 - 100)	97,1 (93,2 - 100)	No alcanzada
IIIA	29	85,9 (73,2 - 98,6)	81,6 (66,9 - 96,3)	No alcanzada
IIIB	59	76,3 (62,5 - 90,1)	72,6 (61,2 - 84,0)	No alcanzada
IIIC	39	56,2 (40,5 - 71,9)	49,9 (31,9 - 67,9)	53,8 (18,9 - 88,9)
Primario gonadal (no seminomatoso)	136	81,5 (75,0 - 88,0)	80,6 (73,9 - 87,3)	No alcanzada
Primario extragonadal (no seminomatoso)	19	42,1 (20,0 - 64,2)	36,1 (14,1 - 58,1)	17,0 (9,5 - 24,5)
Seminomas según riesgo IGCCCG				
Buen riesgo	63	82,2 (72,6 - 91,8)	79,9 (69,7 - 90,1)	No alcanzada
Riesgo intermedio	2	100 (0 - 100)	100 (0 - 100)	No alcanzada
No seminomatosos según riesgo IGCCCG				
Buen riesgo	75	89,3 (82,2 - 96,4)	89,3 (82,2 - 96,4)	No alcanzada
Riesgo intermedio	33	78,8 (64,9 - 92,7)	75,4 (60,5 - 90,3)	No alcanzada
Pobre riesgo	43	53,3 (38,4 - 68,2)	48,4 (32,1 - 64,7)	53,8 (14,1 - 93,5)
Segunda línea	52	43,8 (29,9 – 57,7)	40,4 (26,1 – 54,7)	22,7 (9,4 - 36,0)
Dosis convencionales rescate	37	38,2 (22,1 - 54,3)	34,4 (18,3 - 50,5)	19,1 (4,1 – 34,1)
VeIP	24	46,7 (25,9 - 67,5)	40,8 (19,6 - 62,0)	29,0 (0 - 70,2)
TIP	12	33,3 (6,6 - 60,0)	25,0 (0,5 - 49,5)	8,4 (0 - 17,6)
Altas dosis	12	58,3 (30,5 - 86,1)	-	No alcanzada
Tercera línea	18	22,2 (3,0 - 41,4)	22,2 (3,0 - 41,4)	5,4 (1,9 – 8,9)

Los tumores de células germinales tipo seminoma no mostraron una diferencia en su comportamiento en cuanto a supervivencia global según el sitio primario del cual se originaron. Los tumores tipo no seminomatosos que tuvieron un primario testicular presentaron una supervivencia global a 3 y 5 años de 81,5% y 80,6%. Los tumores no seminomatosos con un primario extragonadal tuvieron una supervivencia global a 3 y 5 años de 44,4% y 38,1%, respectivamente. La tendencia gráfica de esto se representa en la figura 4.

Supervivencia global para pacientes con tumores de células germinales no seminomatosos según el sitio primario

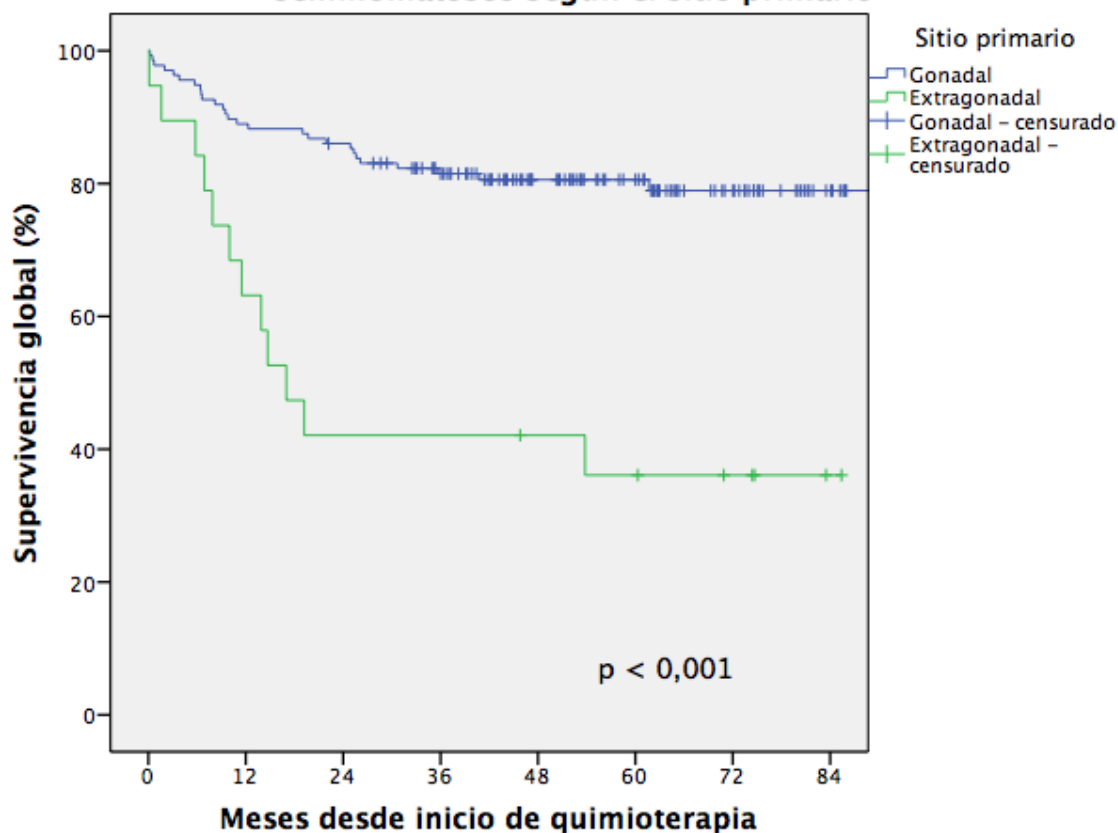


Figura 4. Supervivencia global en pacientes con tumores de células germinales tipo no seminomatosos según sitio primario

Los pacientes con seminoma de buen riesgo según la IGCCCG tuvieron una probabilidad de supervivencia libre de progresión a 5 años de 69,3% (intervalo de confianza del 95%: 57,0% - 81,6%) y una supervivencia global a 5 años de 79,9% (69,7% - 90,1%). Su tendencia gráfica se representa en las curvas de Kaplan-Meier de las figuras 5 y 6. Los pacientes con seminoma de riesgo intermedio fueron solamente 2 y ambos sobrevivieron más allá de 5 años.

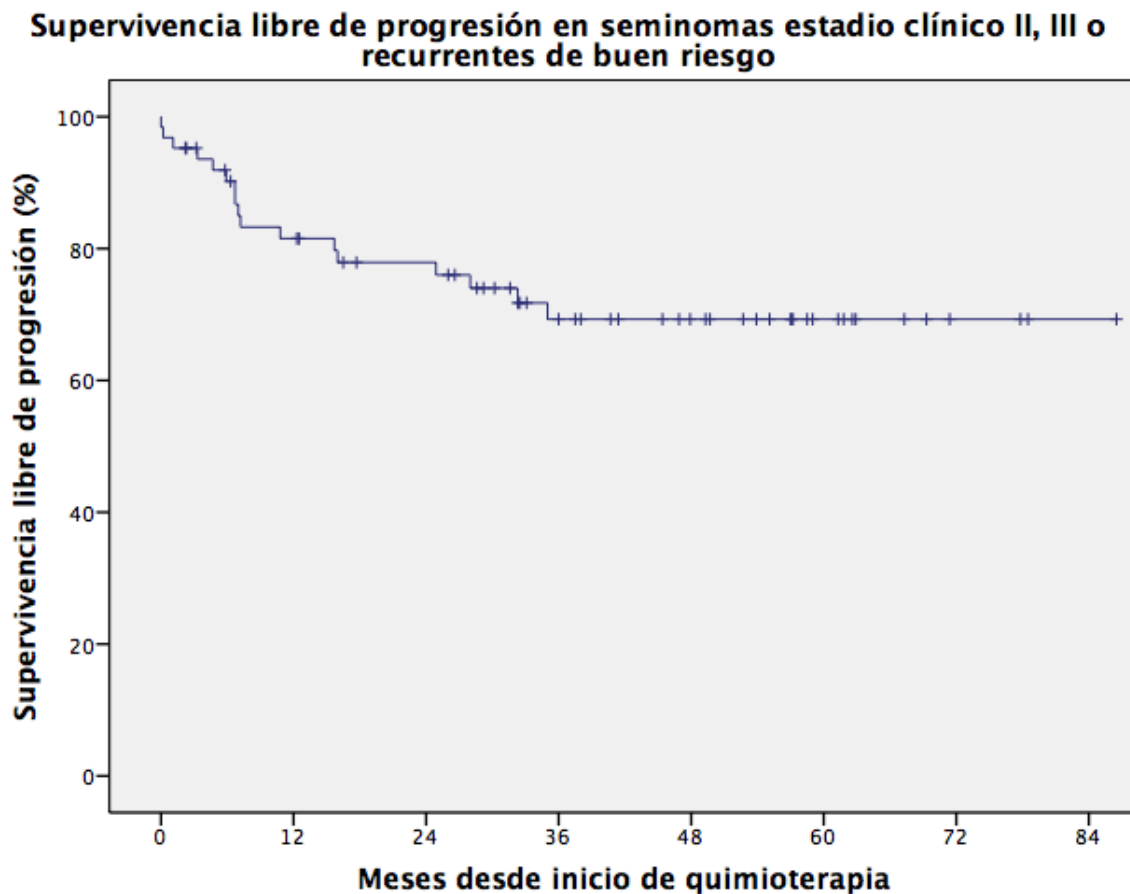


Figura 5. Supervivencia libre de progresión en seminomas EC II, III y recurrentes de buen riesgo

Supervivencia global en seminomas EC II, III y recurrentes de buen riesgo

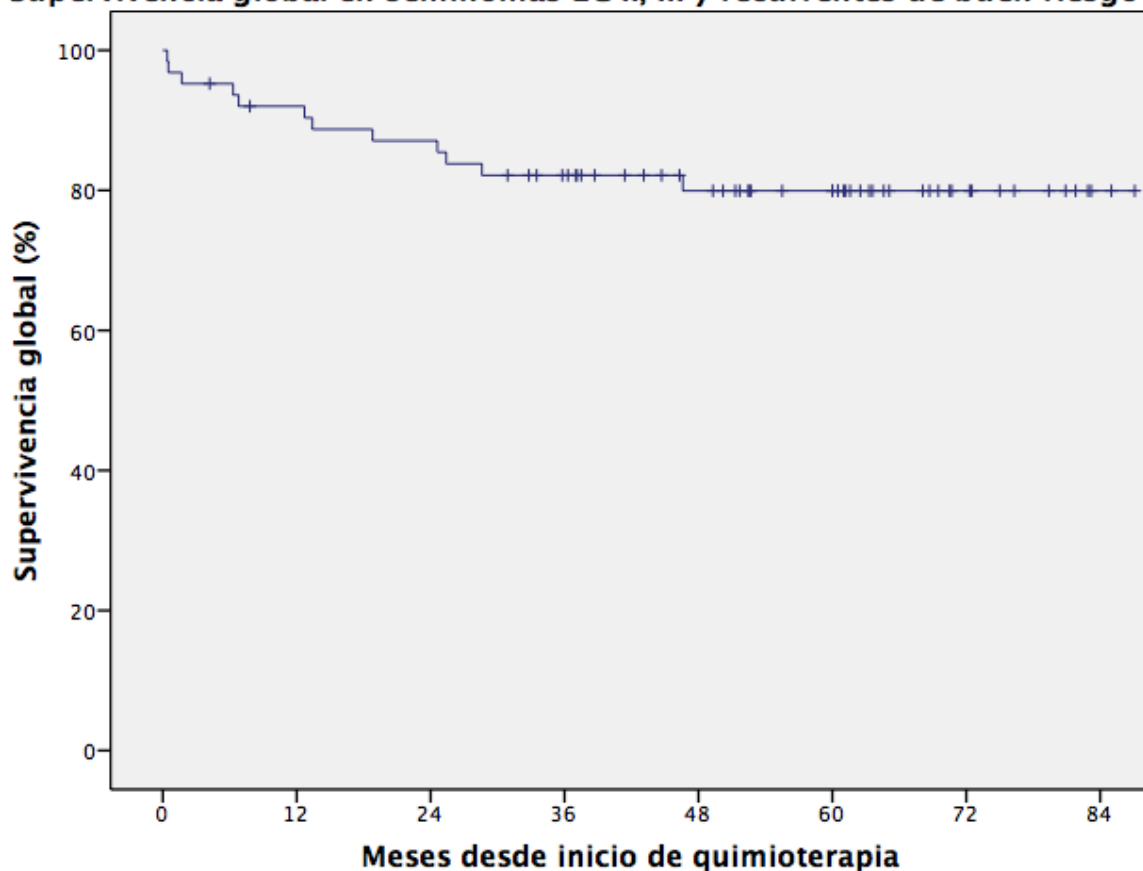


Figura 6. Supervivencia global en seminomas EC II, III y recurrentes de buen riesgo

Los pacientes con tumores no seminomatosos que tuvieron una categoría de riesgo por IGCCCG buena, intermedia o pobre tuvieron supervivencias libres de progresión a 5 años de 80,5% (71,3% - 89,7%), 69,7% (52,8% - 86,56%) y 30,1% (13,2% - 47,0%), respectivamente. Sus supervivencias globales a 5 años fueron 89,3% (82,2% - 96,4%), 75,4% (60,5% - 90,3%) y 48,4% (32,1% - 64,7%), respectivamente. Su tendencia gráfica se representa en las curvas Kaplan-Meier de los gráfico 7 y 8. La prueba estadística log rank para las curvas de supervivencia en tumores de células germinales no seminomatosos dio un valor de $p < 0,001$.

Supervivencia libre de progresión en tumores de células germinales no seminomatosos estadio clínico II, III y recurrentes

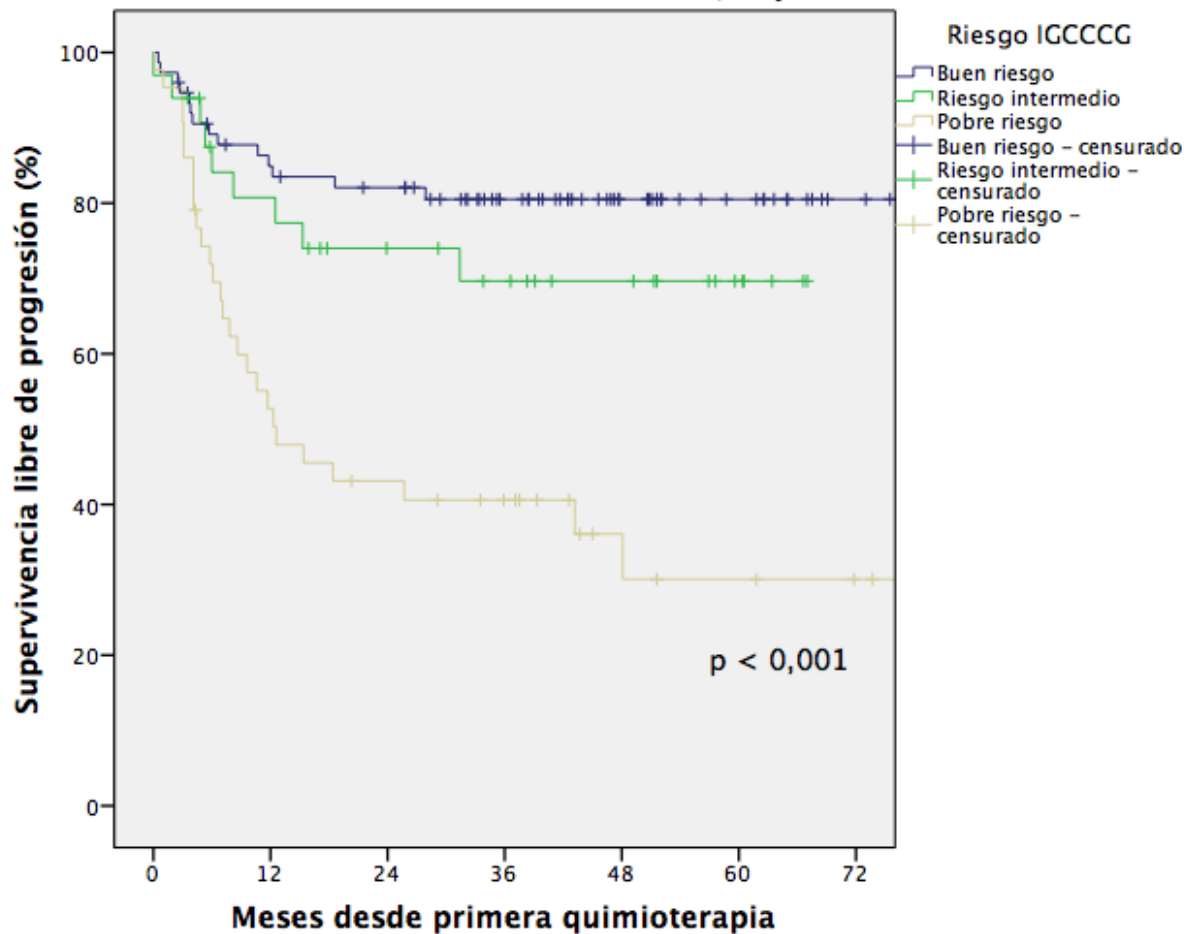


Figura 7. Supervivencia libre de progresión en tumores de células germinales no seminomatosos EC II, III y recurrentes

Supervivencia global en tumores de células germinales no seminomatosos estadio clínico II, III y recurrentes

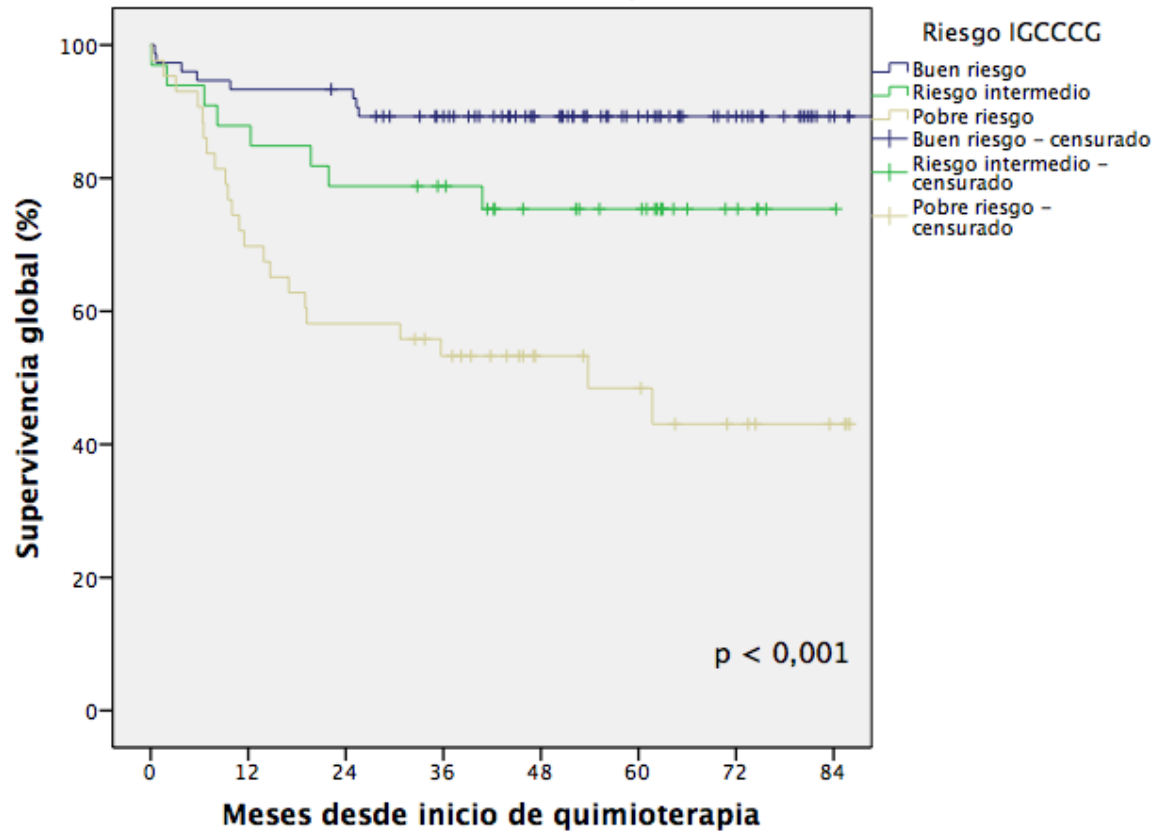


Figura 8. Supervivencia global en tumores de células germinales no seminomatosos EC II, III y recurrentes

En cuanto a la escala pronóstica Fosså 32 pacientes con tumores no seminomatosos que recurrieron o progresaron y que no hayan recibido altas dosis de quimioterapia se pudieron valorar para obtener un puntaje y clasificarlos bajo un pronóstico bueno o malo. Se obtuvo una supervivencia global a 2 años de 55% (33,2% - 76,8%) y 16,7% (0% - 37,9%) para pacientes de buen y mal pronóstico, respectivamente. A 5 años estos valores fueron de 45,8% (21,3% - 70,3%) y 8% (0% - 24,0%), respectivamente. La tendencia gráfica según esta escala pronóstica se representa en la figura 9.

Supervivencia global para pacientes con tumores no seminomatosos que recurrieron o progresaron según pronóstico Fosså

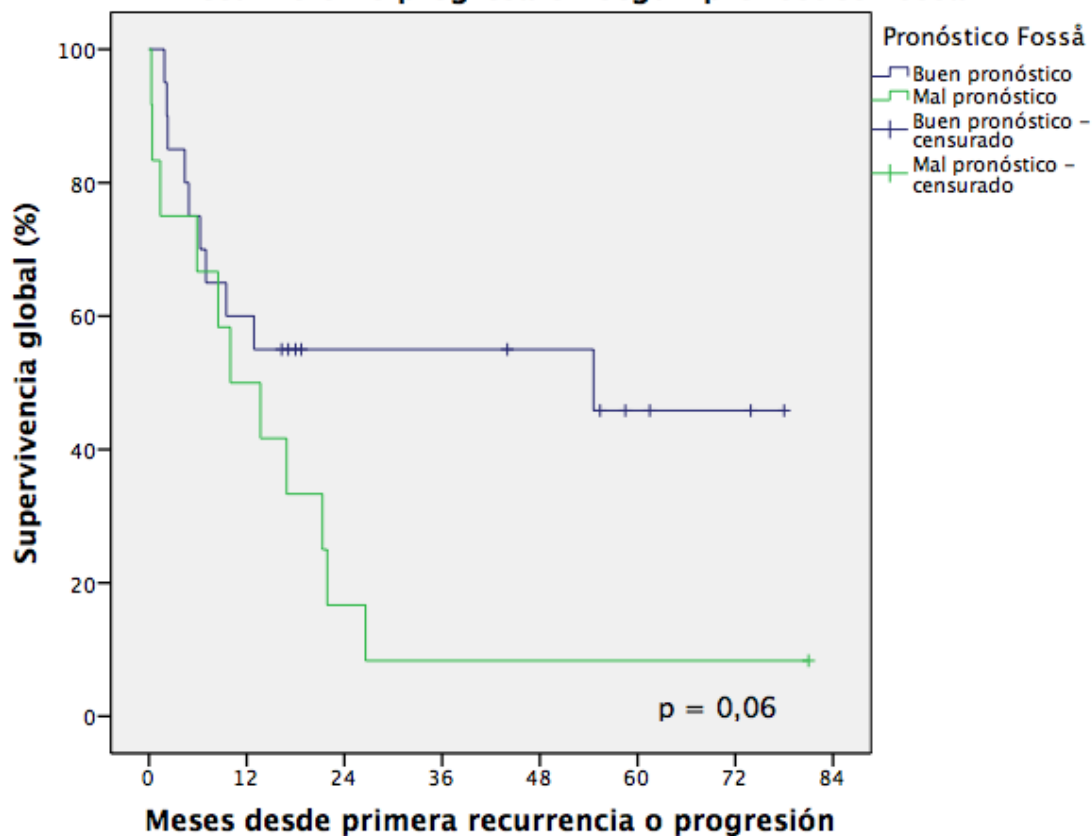


Figura 9. Supervivencia global en pacientes con tumores no seminomatosos que recurrieron o progresaron según pronóstico Fosså.

Utilizando la escala de riesgo del Grupo de Estudio Internacional para Factores Pronósticos se pudo clasificar entre las cinco categorías de riesgo a 46 pacientes de tumores de células germinales seminomatosos y no seminomatosos que recibieron una segunda línea de tratamiento. Las supervivencias globales a 3 años entre los grupos de riesgo muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto fueron de 25,0% (0 - 67,5%), 75%, (45% - 100%), 58,8% (35,5% - 82,1%), 23,4% (0,3% - 46,5%) y 20% (0% - 55,1%), respectivamente. La representación gráfica según esta escala de riesgo se presenta en la figura 10.

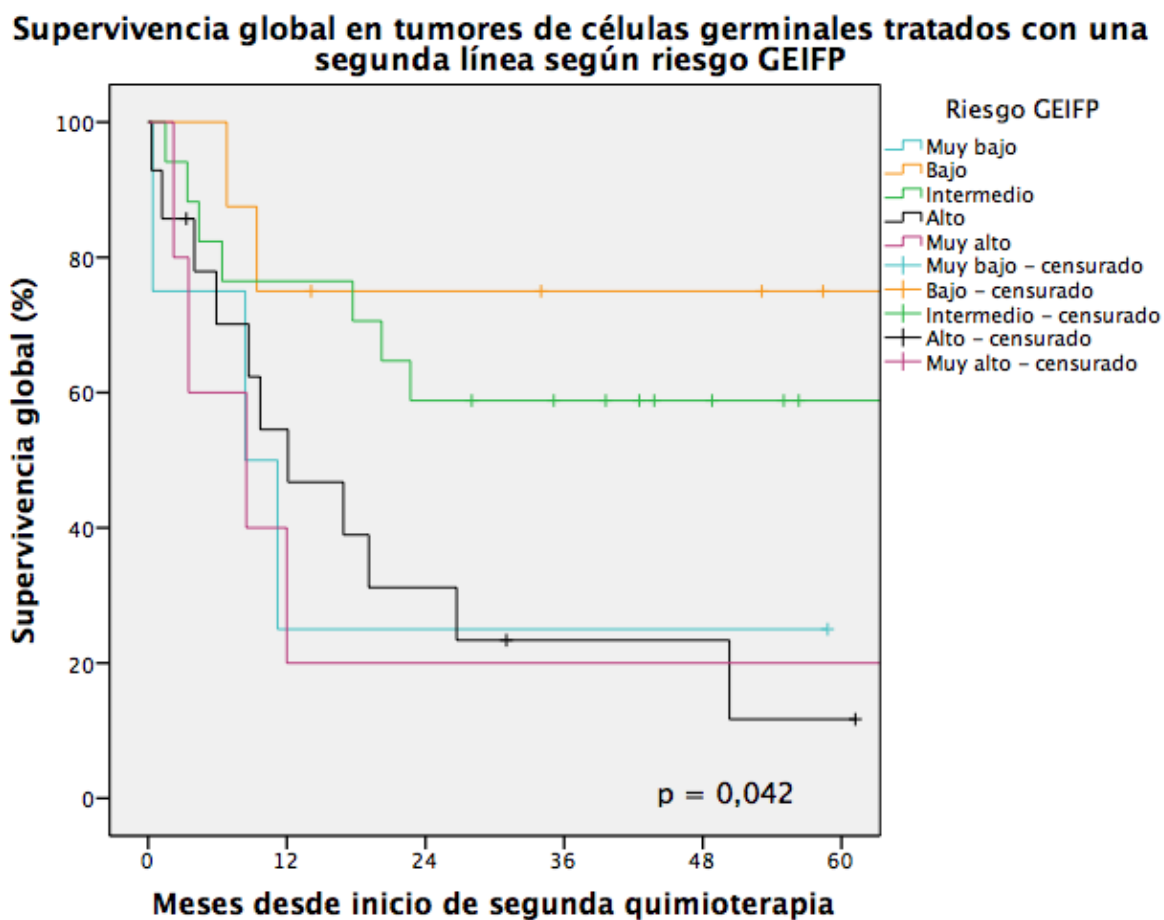


Figura 10. Supervivencia global en pacientes con tumores de células germinales tratados con una segunda línea de quimioterapia según riesgo GEIFP

Entre los pacientes que recibieron una segunda línea de quimioterapia la mediana de supervivencia global fue de 22,7 meses. 20 pacientes (38,5%) presentan ya supervivencia mayor a 2 años y se mantenían vivos a la fecha de fijar la base de datos.

Se realizó una comparación entre los esquemas más empleados en segunda línea: VeIP, TIP y altas dosis conjuntamente. La mediana de supervivencia libre de progresión entre estos esquemas fue 8,7 meses, 4,6 meses y no alcanzada aún, respectivamente. La mediana de supervivencia global para estos esquemas fue 29,0 meses, 8,4 meses y no alcanzada, respectivamente. La representación gráfica de estas comparaciones se encuentra en las figuras 11 y 12. Asimismo se compararon los resultados en supervivencia libre de progresión y supervivencia global entre los pacientes que utilizaron como segunda línea de quimioterapia esquemas con dosis convencionales y esquemas de altas dosis después de haber recibido esquemas con cisplatino en primera línea. Estas se presentan en las figuras 13 y 14. En las figuras 15 y 16 se representa la supervivencia libre de progresión y supervivencia global para pacientes con un riesgo GEIFP intermedio o mayor según la dosis de quimioterapia recibida.

Supervivencia libre de progresión para pacientes con tumores de células germinales según segunda línea de quimioterapia

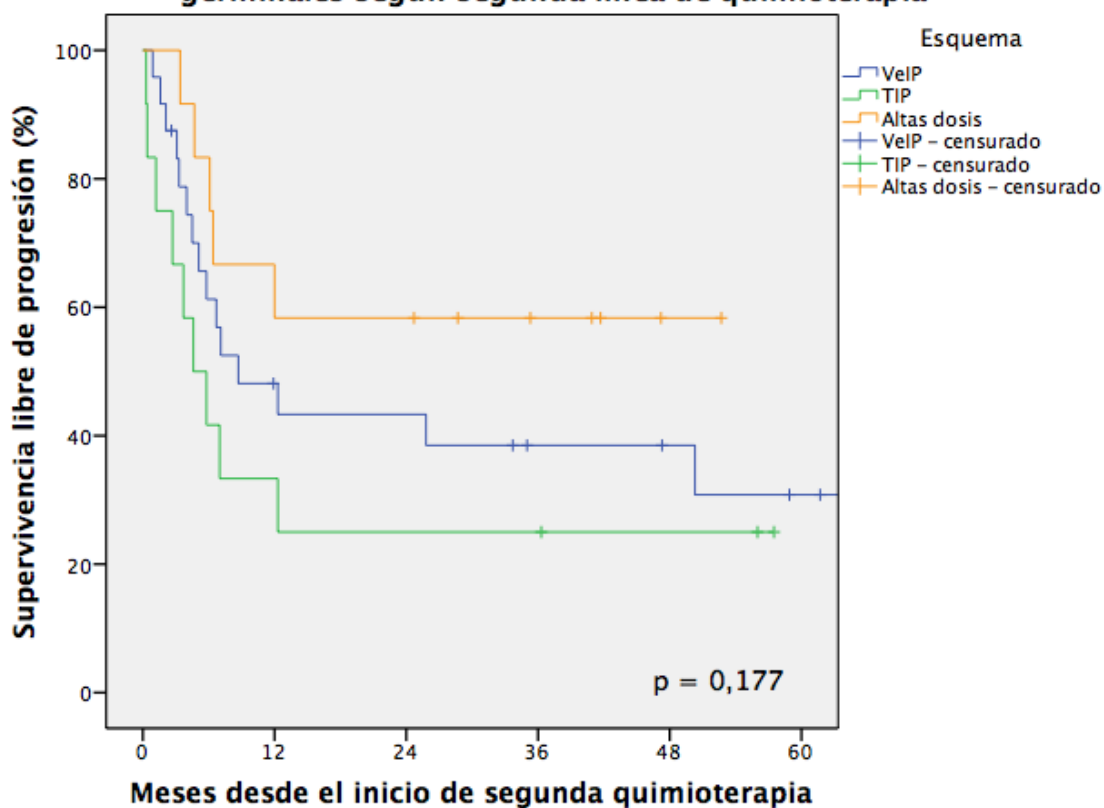


Figura 11. Supervivencia libre de progresión para pacientes con tumores de células germinales según segunda línea de quimioterapia

Supervivencia global para pacientes con tumores de células germinales según segunda línea de quimioterapia

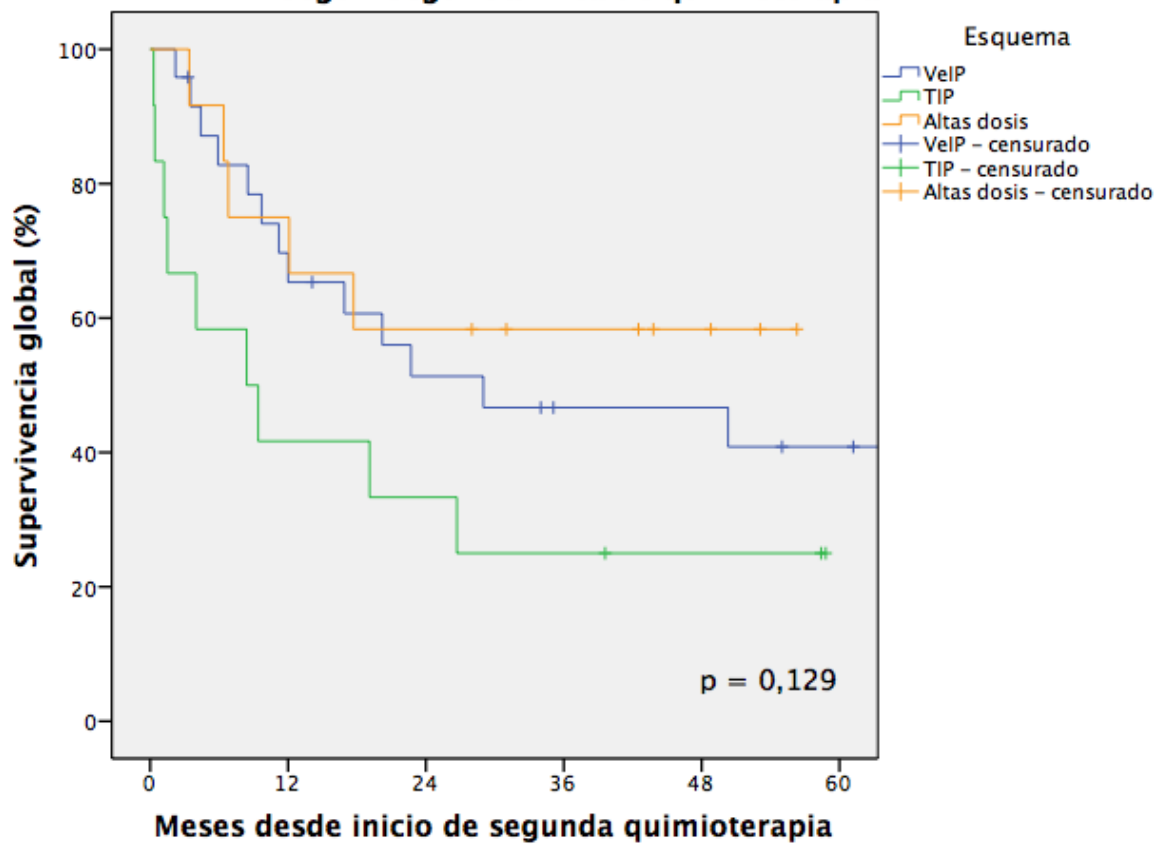


Figura 12. Supervivencia global para pacientes con tumores de células germinales según segunda línea de quimioterapia

Supervivencia libre de progresión según dosis empleada en segunda línea

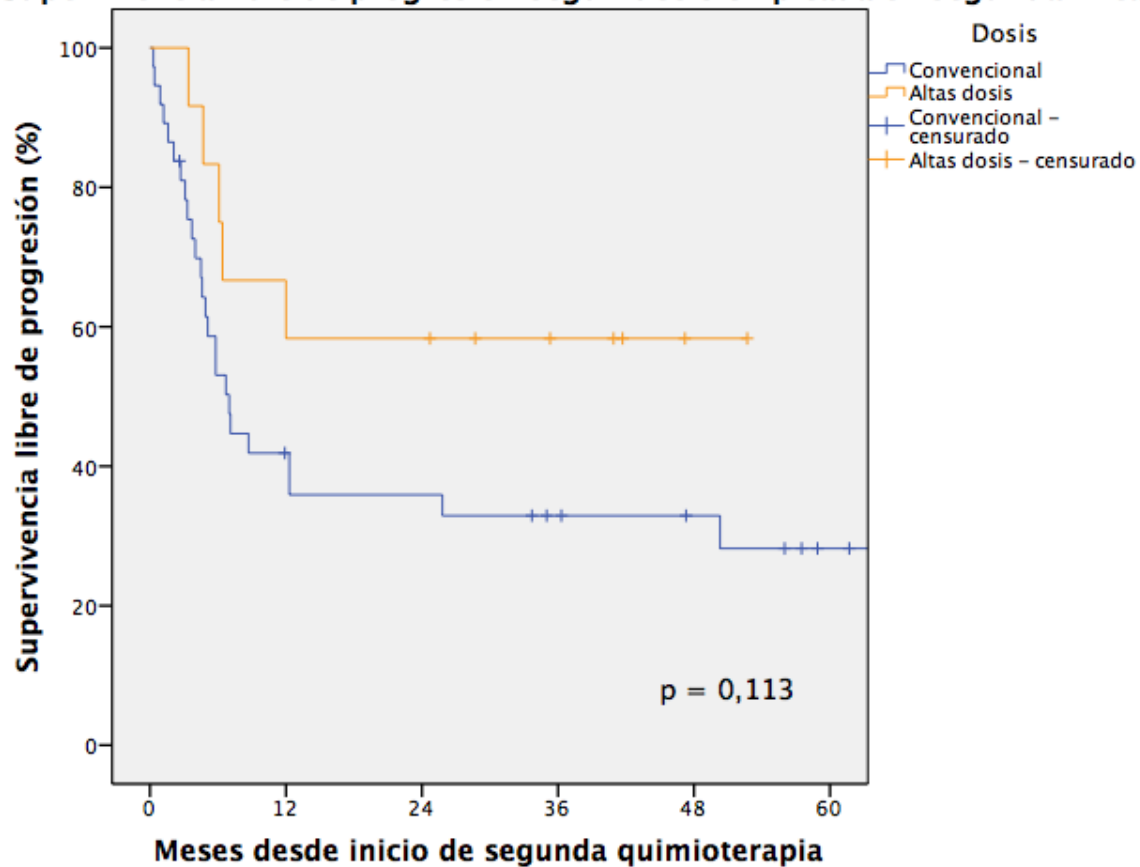


Figura 13. Supervivencia libre de progresión para pacientes con tumores de células germinales según dosis empleada en segunda línea

Supervivencia global para pacientes con tumores de células germinales según dosis empleada en segunda línea

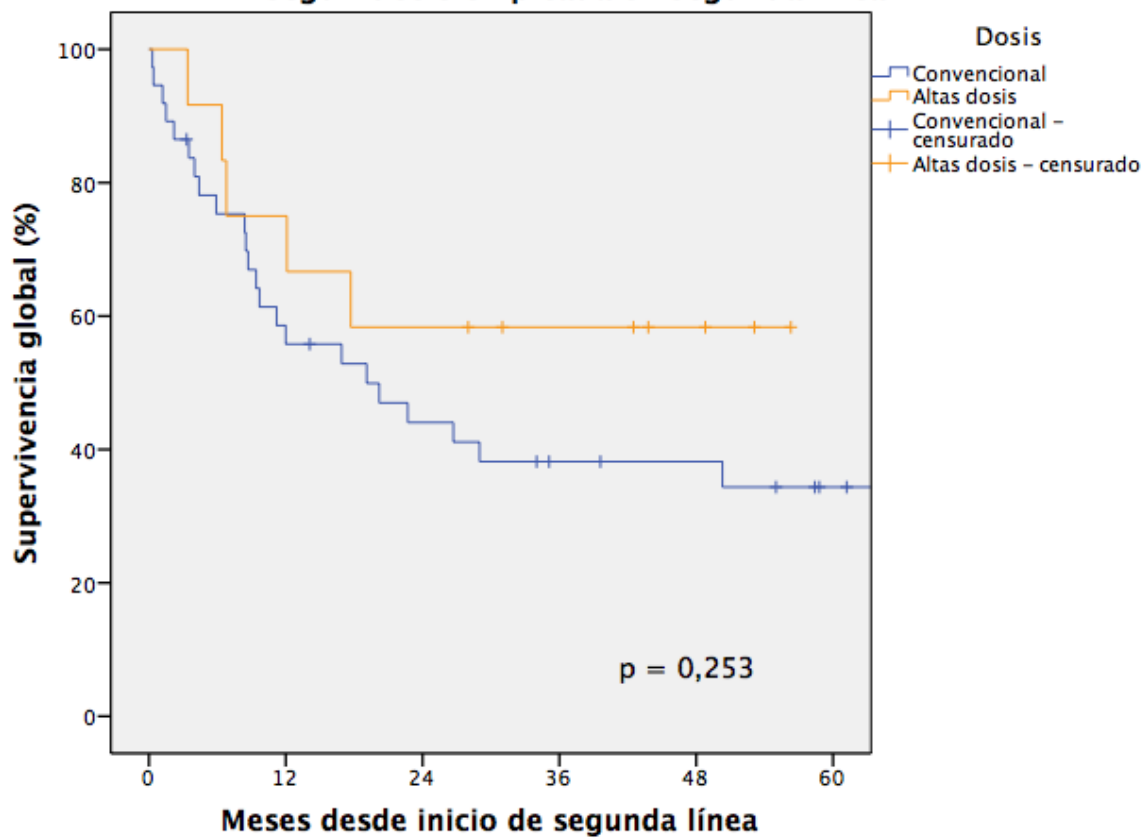


Figura 14. Supervivencia global para pacientes con tumores de células germinales según dosis empleada en segunda línea

Supervivencia libre de progresión según dosis empleada en segunda línea para pacientes con riesgo GEIFP intermedio o mayor

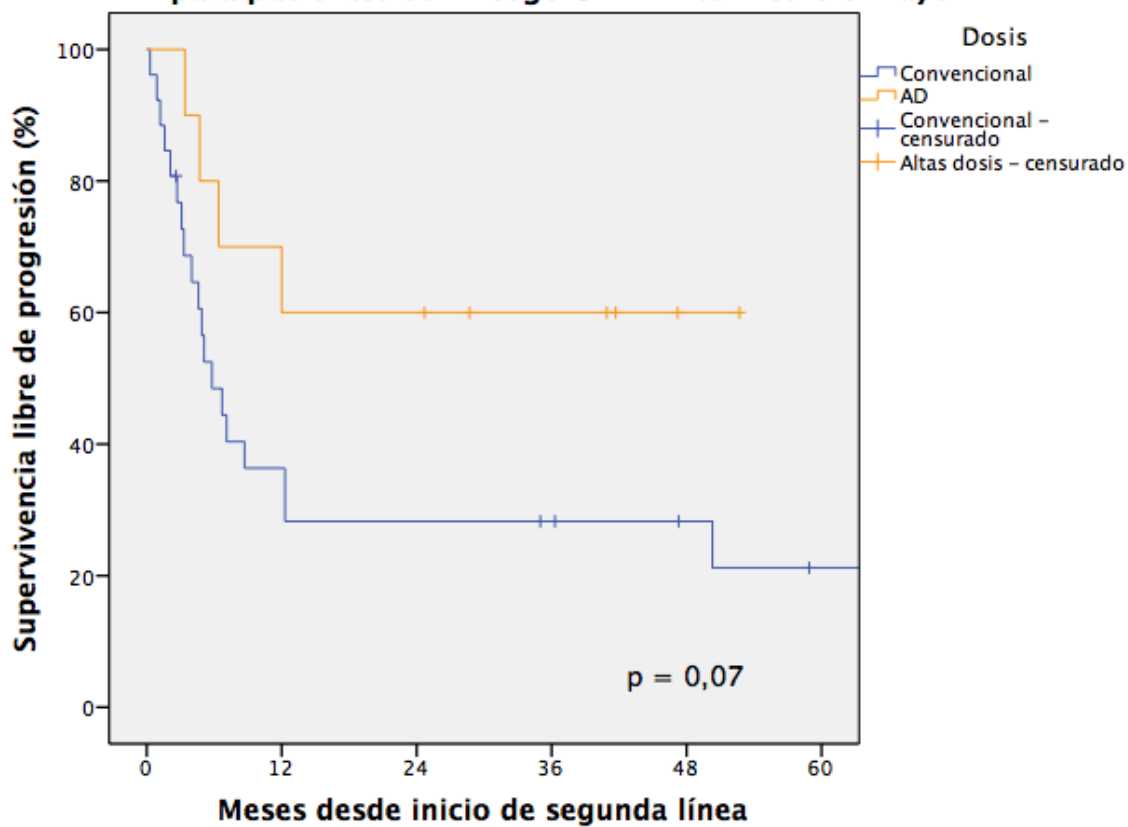


Figura 15. Supervivencia libre de progresión según dosis empleada en segunda línea para pacientes con riesgo GEIFP intermedio o mayor

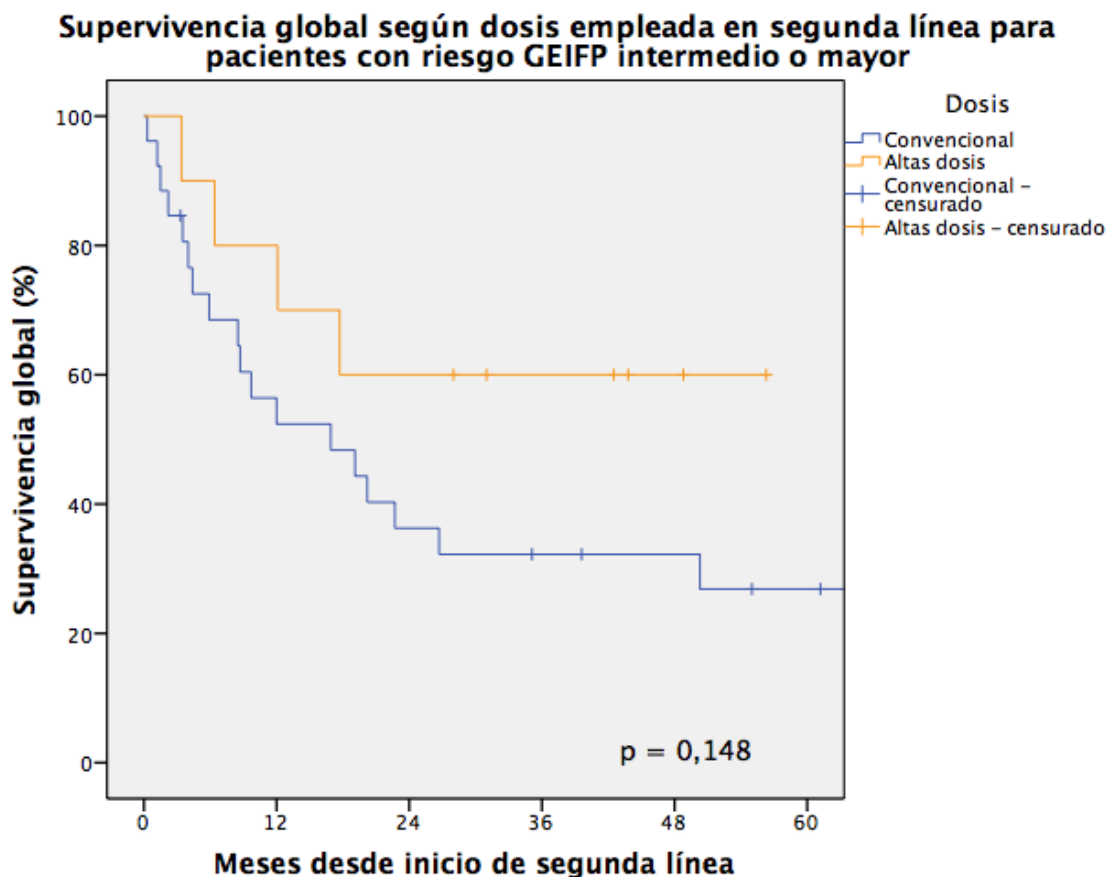


Figura 16. Supervivencia global según dosis empleada en segunda línea para pacientes con riesgo GEIFP intermedio o mayor

En pacientes que recibieron una tercera línea de quimioterapia la mediana de supervivencia fue de 5,4 meses. 4 de 18 pacientes (22,2%) presentan supervivencia mayor a 3 años y se mantienen con vida a la fecha de fijar la base de datos; de estos 4 pacientes, 3 recibieron quimioterapia de altas dosis como tercera línea.

Entre los 17 pacientes que recibieron quimioterapia de altas dosis en algún punto de su tratamiento, fuese como segunda o tercera línea en el periodo estudiado, 10 (58,8%) presentaban una supervivencia mayor a 2 años desde haber recibido este tratamiento y se mantenían con vida a la fecha de fijar la base de datos. 8 de ellos (47,1%) ya superan los 3 años y permanecen con vida.

CAPÍTULO V

Discusión

Los tumores de células germinales son el diagnóstico neoplásico más frecuente en hombres jóvenes. La evaluación de casos nacionales permite entender mejor el comportamiento local de estos tumores y así poder analizarlos desde una perspectiva propia, sin extrapolar datos ajenos que podrían o no aplicar en nuestro medio.

Las recomendaciones internacionales están definidas con respecto a la primera línea de quimioterapia, sin embargo, no hay un consenso claro en cuanto a cuál esquema utilizar en segunda línea, por lo que hay cierta variedad entre distintos centros.

El propósito de este estudio fue evaluar los resultados de supervivencia en los pacientes con tumores de células germinales que tienen mayor riesgo: los estadios II y III y los pacientes que recurren. Con esto se busca comparar los resultados locales con los reportados a nivel internacional, así como evaluar los resultados propios en las situaciones en que no hay pautas internacionales establecidas.

El diseño de la investigación permitió que este sea el mayor estudio en pacientes con tumores de células germinales realizado hasta el momento en el país, con 222 casos recopilados entre cinco hospitales nacionales. El Hospital México fue el centro del cual se lograron recopilar más casos.

Entre los pacientes estudiados se pudo verificar que, aunque el componente seminomatoso estuvo presente en más de la mitad de los tumores, solo un 29,3% tuvieron un componente seminomatoso único, lo cual los coloca en una categoría distinta para tratamiento y pronóstico. La mediana de edad de estos pacientes (36,1 años) sí se ajusta a lo reportado a nivel internacional, y repite el comportamiento de presentación de aproximadamente una década después de los tumores no seminomatosos (26,2 años). Estos datos de epidemiología y distribución son similares a los reportados en investigaciones nacionales previas que estudiaron periodos entre 1991 y 2011 (45–48), por lo que no parece que ha habido un cambio significativo con respecto a la década actual.

La distribución por estadios clínicos del *American Joint Committee on Cancer* demostró una importante correlación con supervivencia libre de progresión y supervivencia global, como nítidamente se observa en las figuras 2 y 3. Los estadios clínicos IIC tuvieron un resultado inesperadamente favorable en cuanto a supervivencia libre de progresión; todos los demás estadios mostraron una disminución progresiva en probabilidades de supervivencia conforme aumentaba el estadio clínico inicial, como sería de esperar. Los pacientes con recurrencias que presentaron en un

inicio un estadio clínico I tuvieron supervivencias similares a quienes en un inicio fueron estadios IIIB y IIIC.

La localización del tumor primario mostró no ser un factor pronóstico decisivo en tumores tipo seminoma, pero sí en los no seminomatosos. En estos últimos, cuando el tumor se originó en un sitio extragonadal, tal como el retroperitoneo, mediastino o sistema nervioso central, la supervivencia fue casi la mitad a 3 y 5 años con respecto a los resultados de los tumores originados en testículos. Esto permite establecer a este grupo como uno de mayor riesgo.

Los seminomas se dividen en dos categorías de riesgo según la IGCCCG. Los de buen riesgo presentaron en este estudio una supervivencia libre de progresión a 5 años de 69,3% y una supervivencia global a 5 años de 79,9%. Ambos valores son menores que los que la IGCCCG presentó originalmente (82% y 86%)⁽¹⁰⁾. La mayoría de los casos de seminomas de buen riesgo corresponden a pacientes con estadio clínico I, los cuales fueron activamente excluidos de esta investigación, a menos que hayan presentado una recurrencia. Esto podría explicar que los seminomas de buen riesgo hayan tenido valores de supervivencia menores que los reportados, al haberse excluido los pacientes de mejor pronóstico. Los seminomas de riesgo intermedio fueron una situación clínica realmente infrecuente, representando 3% de los seminomas y menos del 1% del total de casos. Al tratarse de solamente 2 casos no se pudo realizar una valoración de supervivencia útil estadísticamente ni tampoco una comparación con los valores en la literatura médica. Esta aparición tan infrecuente aquí reportada es similar a la de la publicación de la IGCCCG, en que entre los seminomas los tumores de riesgo intermedio fueron un 10%.

Los tumores no seminomatosos se dividen en tres categorías de riesgo por IGCCCG. La supervivencia libre de progresión a 5 años obtenida para los grupos de buen riesgo, riesgo intermedio y pobre riesgo fueron 80,5%, 69,7% y 30,1%. Las supervivencias globales fueron 89,3%, 75,4% y 48,4%. Los resultados actualizados de la IGCCCG según la serie de pacientes tratados entre 1990 – 2013⁽¹¹⁾ dio para estas categorías supervivencias libre de progresión de 90%, 78% y 54%, respectivamente. La supervivencia global a 5 años fue 96%, 89% y 67%. De nuevo, la categoría de bajo riesgo excluyó a los pacientes de mejor pronóstico, por lo que es esperable que los resultados obtenidos sean menores que los reportados. En la categoría de riesgo intermedio el intervalo de confianza sí incluyó los valores reportados por la IGCCCG, aunque el valor obtenido se asemeja más al reportado en la serie tratada entre 1975 y 1990. La categoría de pobre riesgo arrojó peores resultados a los reportados, tanto en supervivencia libre de progresión como en supervivencia global. Estos pacientes en algunos casos pueden ser un reto diagnóstico y terapéutico por presentar

enfermedad mediastinal. Esto a su vez incide en más intervenciones quirúrgicas torácicas, más soporte ventilatorio, mayor estancia en unidades de cuidados intensivos y menor respuesta a tratamiento quimioterapéutico. Es posible que el mayor número de intervenciones quirúrgicas, el soporte ventilatorio y/o las estancias en unidades de cuidados intensivos incidan negativamente en el pronóstico a nivel local al compararse con los resultados europeos y estadounidenses. Los resultados en supervivencia global obtenidos para pacientes de pobre riesgo y riesgo intermedio son similares a los reportados por la IGCCCG en su serie de pacientes tratados entre 1975 y 1990, época en que casi no se utilizaban altas dosis; otra explicación para estos resultados podría ser que el recurso de altas dosis estuviera siendo subutilizado y por eso se asemejen a los resultados internacionales de la época en que casi no se aplicaban altas dosis.

El tratamiento de primera línea fue fundamentalmente a base de bleomicina, etopósido y cisplatino, con algunos casos en que se evitó la bleomicina en uno o más ciclos. En pacientes con tumores II, III y recurrentes que hayan recibido quimioterapia hasta un 28% tiene una disección de ganglios retroperitoneales en algún momento de su tratamiento.

Los tratamientos de segunda línea incluyeron un 77% de líneas convencionales, principalmente VeIP y TIP, y un 23% de altas dosis. Esto representa un cambio con respecto al estudio previo por Perichón, en el cual durante el periodo 2006 a 2010 todas las segundas líneas fueron dosis convencionales (48). La selección del esquema convencional de rescate a utilizar varía según el hospital, siendo un esquema con vinblastina más utilizado en los Hospitales Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia y Dr. Max Peralta Jiménez (89% y 100%) mientras que un esquema con paclitaxel se usa más en los Hospitales México y San Juan de Dios (87,5% y 75%).

El esquema VeIP tuvo una mejor mediana de supervivencia libre de progresión y supervivencia global al compararse al esquema TIP. Estos hallazgos no lograron demostrar ser estadísticamente significativos. A nivel internacional muchos centros han favorecido el TIP por ser el que mejores datos de supervivencia ha presentado⁽²¹⁾. Sin embargo, el grupo de 46 pacientes del estudio en que se basa esa preferencia tenía características favorables (excluyó pacientes de primario extragonadal y las respuestas previas debían ser completas o con negativización de marcadores por más de 6 meses). Estos esquemas convencionales no se han comparado entre ellos en un estudio prospectivo aleatorizado, y al menos un estudio retrospectivo no logró encontrar diferencia en términos de supervivencia global a 5 años⁽²²⁾. La tendencia en este estudio podría estar sesgada por su naturaleza retrospectiva. Es importante mantener el seguimiento de los pacientes en esta investigación para determinar el comportamiento ulterior de la misma.

Los esquemas de altas dosis se aplicaron exclusivamente en el Hospital México y el Hospital San Juan de Dios. Los otros centros médicos incluidos en el estudio no cuentan con la infraestructura o con un programa de soporte adecuado establecido para llevar a cabo esta terapia. Los pacientes que fueron referidos de otro hospital al Hospital San Juan de Dios u Hospital México para recibir quimioterapia de altas dosis fueron 5. El 80% fue referido para recibir altas dosis como tercera línea; el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia y el Hospital Dr. Max Peralta Jiménez no refirieron casos para altas dosis como segunda línea de tratamiento, sino solo como tercera línea.

La supervivencia libre de progresión a 3 años fue superior para pacientes que recibieron altas dosis que para pacientes que recibieron dosis convencionales (58,3% vs 32,9%). Al comparar estos resultados con los obtenidos por el Grupo de Estudio Internacional de Factores Pronóstico, se obtiene que los resultados presentaron la misma tendencia (50% para altas dosis a 2 años vs 28% para dosis convencionales), con resultados levemente superiores en el presente estudio (44).

En cuanto a supervivencia global, los datos son aún inmaduros para comparar supervivencias globales a 5 años de manera concluyente con los resultados obtenidos por el GEIFP, debido a que aún no se cuenta con un seguimiento lo suficientemente extenso. El seguimiento de la cohorte es importante para analizar estos resultados.

Anteriormente un análisis retrospectivo encontró un beneficio significativo a favor de quimioterapia de altas dosis en los pacientes que tuviesen riesgo GEIFP intermedio o mayor ⁽²²⁾; entre los datos obtenidos en el estudio la tendencia favorable para quimioterapia de altas dosis es aún mayor en este grupo, como se observa en la figura 15 y 16. La supervivencia libre de progresión y supervivencia global a 3 años en este estrato de riesgo fue de 60% vs 28% y de 60% vs 32%, respectivamente, entre altas dosis y dosis convencionales. La significancia estadística podría lograrse con el seguimiento de la cohorte.

Al correr la escala pronóstica Fosså entre pacientes con tumores no seminomatosos que recurrieron se logró obtener resultados bastante similares a los de la publicación original. La curva de supervivencia muestra una clara distinción entre pacientes de buen pronóstico y mal pronóstico. Extender un poco el seguimiento de este grupo puede confirmar la significancia estadística y validar con mayor seguridad la herramienta para su uso en nuestro medio con fines pronósticos. El modelo, sin embargo, parece mostrar resultados en supervivencia global a 5 años más bajos para el grupo de buen pronóstico que para quienes reciben altas dosis de quimioterapia, lo cual debe confirmarse con el seguimiento de la cohorte. Esto parece indicar que no se podrá utilizar como herramienta

para elegir pacientes que obtengan suficiente beneficio con dosis convencionales y evitar la morbilidad de las altas dosis, como se ha sugerido anteriormente⁽²³⁾.

La escala pronóstica del Grupo de Estudio Internacional de Factores Pronóstico mostró una diferencia estadísticamente significativa entre las curvas de supervivencia de los distintos grupos de riesgo, pese a lo relativamente pequeño de la muestra. En esta escala las curvas sí se ajustaron a las expectativas de supervivencia, siendo menor la misma conforme aumentaba el riesgo calculado, con excepción de los pacientes de muy bajo riesgo. Este grupo de pacientes tuvo resultados inesperadamente pobres, y el minúsculo tamaño del grupo ($n = 4$) hizo que fuese muy marcada la caída en su curva de supervivencia con cada evento. Los demás grupos de riesgo sí correlacionan proporcionalmente con la supervivencia, sobre todo a los 2 y 3 años. Estos resultados hacen ver que la escala es útil en el pronóstico de supervivencia global en pacientes que obtengan riesgos bajo a muy alto.

De los 52 pacientes que recibieron una segunda línea de quimioterapia 18 (34,6%) tuvieron posteriormente una tercera línea por persistencia o progresión de su enfermedad. De 12 casos que recibieron altas dosis en segunda línea 2 pacientes (16,7%) llegaron a requerir esa tercera línea mientras que de 37 casos que recibieron un esquema de dosis convencionales con cisplatino como rescate en segunda línea 16 pacientes (43,2%) llegaron a recibir una tercera línea de quimioterapia. De los 18 casos que recibieron una tercera línea de tratamiento 13 tenían un riesgo GEIFP intermedio o mayor y recibieron dosis convencionales, lo cual también apoya la idea de que los pacientes con mayor riesgo GEIFP son quienes principalmente se benefician de altas dosis, como se ha visto en este y otros estudios.

LIMITACIONES

Este estudio cuenta con varias limitaciones que deben ser consideradas al analizar sus resultados. El diseño retrospectivo del estudio hace difícil discernir si los resultados que podrían favorecer un esquema u otro se deben al esquema en sí o a la selección de los pacientes. Esto es también una de las limitaciones en los mayores estudios internacionales que se han publicado sobre el tema hasta el momento.

Algunas de las limitaciones, propiamente el número de casos, el tiempo de seguimiento y la pérdida de control médico por parte de los pacientes afectaron algunos resultados y sus pruebas estadísticas. Por el número de casos que se logró recopilar algunos subgrupos tuvieron un número de muestra pequeño y las comparaciones entre ellos fueron estadísticamente inválidas, con intervalos de confianza muy amplios. La pérdida de seguimiento de pacientes, sobre todo al ocurrir tempranamente, aumentó la incertidumbre en las pruebas estadísticas. El seguimiento de los pacientes que recibieron una segunda línea aún no ha sido suficiente como para obtener y analizar los resultados a 5 años, pues no ha transcurrido aún suficiente tiempo.

CONCLUSIONES

- Los tumores de células germinales no seminomatosos son más frecuentes que los seminomas y se presentan alrededor de una década antes.
- La supervivencia a 5 años en pacientes con tumores de células germinales es muy alta, incluso entre quienes tienen un estadio clínico II, III o presentan recurrencias.
- Como primera línea de quimioterapia el esquema más utilizado es a base de etopósido y cisplatino, con o sin bleomicina.
- Dentro de la Caja Costarricense del Seguro Social los pacientes con tumores de células germinales no seminomatosos de riesgo intermedio y pobre tienen resultados inferiores en supervivencia libre de progresión y supervivencia global con respecto a los resultados internacionales.
- En segunda línea el esquema Velp parece dar mejores resultados en supervivencia que el esquema TIP, sin alcanzar un resultado estadísticamente significativo.
- La supervivencia libre de progresión y supervivencia global en segunda línea parece ser superior en pacientes que recibieron altas dosis con respecto a quienes recibieron dosis convencionales de quimioterapia, especialmente entre quienes tuvieron un riesgo GEIFP intermedio o mayor, sin alcanzar un resultado estadísticamente significativo.

RECOMENDACIONES

- La escala de riesgo del GEIFP es una herramienta útil en nuestro medio para determinar el pronóstico de pacientes con tumores de células germinales que recurren y reciben una segunda línea de quimioterapia, si su riesgo es bajo a muy alto.
- El mayor uso de altas dosis como segunda línea de tratamiento podría mejorar la supervivencia global de los pacientes con tumores no seminomatosos de pobre riesgo por IGCCCG y de riesgo intermedio o mayor por GEIFP.
- El seguimiento de los pacientes en este estudio es importante para analizar con mayor seguridad estadística los resultados discutidos.
- Un estudio prospectivo podría aclarar si existe una diferencia entre los esquemas convencionales de segunda línea VeIP y TIP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Average Years of Life Lost from Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(5):341.
2. Ministerio de Salud de Costa Rica. Registro Nacional de Tumores. Incidencia 2014, Diferentes Características. 2016.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* [Internet]. el 1 de marzo de 2015 [citado el 13 de septiembre de 2017];136(5):E359–86. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.29210>
4. Travis LB, Beard C, Allan JM, Dahl AA, Feldman DR, Oldenburg J, et al. Testicular cancer survivorship: Research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(15):1114–30.
5. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol.* 2004;22(1):2–14.
6. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, Schmoll HJ, Horwich A, Gerl A, et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: Results from an international analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20(7):1864–73.
7. Lempiäinen A, Sankila A, Hotakainen K, Haglund C, Blomqvist C, Stenman U-H. Expression of human chorionic gonadotropin in testicular germ cell tumors. *Urol Oncol* [Internet]. el 1 de julio de 2014 [citado el 3 de enero de 2018];32(5):727–34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24502963>
8. Gholam D, Fizazi K, Terrier-Lacombe M-J, 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.
9. Vugrin D, Chen A, Feigl P, Laszlo J. Embryonal carcinoma of the testis. *Cancer* [Internet]. el 1 de junio de 1988 [citado el 3 de enero de 2018];61(11):2348–52. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/1097-0142%2819880601%2961%3A11%3C2348%3A%3AAID-CNCR2820611133%3E3.0.CO%3B2-H>
10. Mead GM. International germ cell consensus classification: A prognostic factor- based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol.* 1997;15(2):594–603.
11. Gillessen S, Collette L, Daugaard G, de Wit R, Tryakin A, Albany C, et al. 903ORedefining the

- IGCCCG classification in advanced non-seminoma. *Ann Oncol* [Internet]. el 1 de octubre de 2019;30(Supplement_5). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz249.002>
12. Li MC. Effects of Combined Drug Therapy on Metastatic Cancer of the Testis. *Jama* [Internet]. 1960;174(10):1291. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1960.03030100059013>
 13. Samuels ML, Holoye PY, Johnson DE. Bleomycin combination chemotherapy in the management of testicular neoplasia. *Cancer* [Internet]. el 1 de agosto de 1975 [citado el 27 de diciembre de 2017];36(2):318–26. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/1097-0142%28197508%2936%3A2%3C318%3A%3AAID-CNCR2820360205%3E3.0.CO%3B2-V>
 14. Einhorn LH, Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. [Internet]. *Annals of internal medicine* sep, 1977 p. 293–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/71004>
 15. Einhorn LH. Curing metastatic testicular cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2002;99(7):4592–5. Disponible en: <http://www.pnas.org/content/99/7/4592.full>
 16. Einhorn LH, Williams SD, Troner M, Birch R, Greco FA. The Role of Maintenance Therapy in Disseminated Testicular Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. el 24 de septiembre de 1981 [citado el 28 de diciembre de 2017];305(13):727–31. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198109243051303>
 17. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of Disseminated Germ-Cell Tumors with Cisplatin, Bleomycin, and either Vinblastine or Etoposide. *N Engl J Med* [Internet]. el 4 de junio de 1987 [citado el 28 de diciembre de 2017];316(23):1435–40. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198706043162302>
 18. Williams SD, Einhorn LH, Anthony Greco F, Oldham R, Fletcher R. VP-16–213 salvage therapy for refractory germinal neoplasms. *Cancer*. 1980;46(10):2154–8.
 19. Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol*. 1998;16(7):2500–4.
 20. Loehrer PJ, Lauer R, Roth BJ, Williams SD, Kalasinski LA, Einhorn LH. Salvage Therapy in Recurrent Germ Cell Cancer: Ifosfamide and Cisplatin plus Either Vinblastine or Etoposide. *Ann Intern Med* [Internet]. el 1 de octubre de 1988 [citado el 6 de enero de 2018];109(7):540. Disponible en: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-109-7-540>

21. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Bajorin D, Marion S, Sheinfeld J, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2005;23(27):6549–55.
22. Lorch A, Bascoul-Mollevis C, Kramar A, Einhorn L, Necchi A, Massard C, et al. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: Evidence from a large international database. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2178–84.
23. Fosså SD, Stenning SP, Gerl A, Horwich A, Clark PI, Wilkinson PM, et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer* [Internet]. 1999;80(9):1392–9. Disponible en: <file:///Unknown/Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-semi - 0.pdf>
24. Gulati SC, Shank B, Black P, Yopp J, Koziner B, Straus D, et al. Autologous bone marrow transplantation for patients with poor-prognosis lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. el 22 de agosto de 1988 [citado el 31 de diciembre de 2017];6(8):1303–13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3045265>
25. Nichols CR, Tricot G, Williams SD, van Besien K, Loehrer PJ, Roth BJ, et al. Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer--a phase I/II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* [Internet]. 1989;7(7):932–9. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1989.7.7.932>
26. Broun ER, Nichols CR, Kneebone P, Williams SD, Loehrer PJ, Einhorn LH, et al. Long-term outcome of patients with relapsed and refractory germ cell tumors treated with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue. *Ann Intern Med*. 1992;117:124–8.
27. Motzer RJ, Gulati SC, Crown JP, Weisen S, Doherty M, Herr H, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue for patients with refractory germ cell tumors. Early intervention is better tolerated. *Cancer* [Internet]. el 15 de enero de 1992 [citado el 29 de diciembre de 2017];69(2):550–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1309436>
28. Broun ER, Nichols CR, Turns M, Williams SD, Loehrer PJ, Roth BJ, et al. Early salvage therapy for germ cell cancer using high dose chemotherapy with autologous bone marrow support. *Cancer* [Internet]. 1994;73(6):1716–20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512438>

29. Broun ER, Nichols CR, Gize G, Cornetta K, Hromas RA, Schacht B, et al. Tandem high dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for initial relapse of testicular germ cell cancer. *Cancer* [Internet]. el 15 de abril de 1997 [citado el 31 de diciembre de 2017];79(8):1605–10. Disponible en: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19970415\)79:8%3C1605::AID-CNCR25%3E3.0.CO;2-0/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0142(19970415)79:8%3C1605::AID-CNCR25%3E3.0.CO;2-0/full)
30. Barnett MJ, Coppin CM, Murray N, Nevill TJ, Reece DE, Klingemann HG, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with poor prognosis nonseminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer* [Internet]. 1993;68(3):594–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8394733>
31. Seftel MD, Paulson K, Doocey R, Song K, Czaykowski P, Coppin C, et al. Long-term follow-up of patients undergoing auto-SCT for advanced germ cell tumour: A multicentre cohort study. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2011;46(6):852–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2010.250>
32. Pico JL, Rosti G, Kramar A, Wandt H, Koza V, Salvioni R, et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol*. 2005;16(7):1152–9.
33. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abonour R. High-Dose Chemotherapy and Stem-Cell Rescue for Metastatic Germ-Cell Tumors. *N Engl J Med* [Internet]. 2007;357(4):340–8. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa067749>
34. Kondagunta GV, Bacik J, Sheinfeld J, Bajorin D, Bains M, Reich L, et al. Paclitaxel plus ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2007;25(1):85–90.
35. Beyer J, Kingreen D, Krause M, Schleicher J, Schwaner I, Schwella N, et al. Long term survival of patients with recurrent or refractory germ cell tumors after high dose chemotherapy. *Cancer* [Internet]. 1997;79(1):161–8. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed4&AN=1997002771%5Cnhttp://digitaal.uba.uva.nl:9003/uva-linker?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.1002%2F%2528SICI%25291097-0142%252819970101%252979%3A1%253C161%3A%3AAID-CNCR23%253E3>.
36. Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT, Metzner B, Schmidt-Wolf IGH, Berdel WE, et al.

- Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: A prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2778–84.
37. Lorch A, Kleinhans A, Kramar A, Kollmannsberger CK, Hartmann JT, Bokemeyer C, et al. Sequential versus single high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: Long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):800–5.
 38. Beyer J, Rick O, Siegert W, Bokemeyer C. Salvage chemotherapy in relapsed germ cell tumors. 2001;90–3.
 39. Rick O, Kollmannsberger C, Hartmann JT, Braun T, Siegert W, Bokemeyer C, et al. The role of high-dose chemotherapy in relapsed germ cell tumors. *World J Urol*. 2004;22(1):25–32.
 40. Ayash L, Clarke M, Silver S, Braun T, Uberti J, Ratanatharathorn V, et al. Double dose-intensive chemotherapy with autologous stem cell support for relapsed and refractory testicular cancer: the University of Michigan experience and literature review. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2001;27(9):939–47. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/1703008>
 41. Beyer J, Kramar A, Mandanas R, Linkesch W, Greinix A, Droz JP, et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: A multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* [Internet]. 1996;14(10):2638–45. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8874322>
 42. Vaena DA, Abonour R, Einhorn LH. Long-term survival after high-dose salvage chemotherapy for germ cell malignancies with adverse prognostic variables. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4100–4.
 43. Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, Fischer P, Turkula S, Ishill N, et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: Results and prognostic factor analysis. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1706–13.
 44. International Prognostic Factors Study Group, Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevi C, Kramar A, Einhorn LH, et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* [Internet]. el 20 de noviembre de 2010 [citado el 7 de enero de 2018];28(33):4906–11. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.26.8128>
 45. Howard Salgado J. Manejo del tumor de células germinales del testículo 1991-1996.

Universidad de Costa Rica; 1998.

46. Flores Ríos R. Estudio Descriptivo de cáncer de células germinales testicular del periodo 1995-2000 en el Hospital Rafael Calderón Guardia. Universidad de Costa Rica; 2005.
47. Centeno Rivera C. Neoplasias testiculares, descripción de las principales características clínico-patológicas de los pacientes diagnosticados en el Hospital San Juan de Dios durante los últimos 9 años, entre enero 2003 y setiembre 2011. Universidad de Costa Rica; 2012.
48. Perichón Mesén S. Análisis del comportamiento epidemiológico y respuesta a tratamiento de los tumores germinales en los Hospitales San Juan de Dios y México durante el periodo de enero del 2006 a diciembre del 2010. Universidad de Costa Rica; 2013.

ANEXO I

Instrumento de recolección de datos sobre supervivencia de
pacientes con tumores de células germinales estadios II, III y recurrentes tratados en servicio de Oncología
Médica de la CCSS entre el 2012 y 2016.

Iniciales del paciente _____

Número de identificación _____

Fecha de nacimiento _____/_____/_____

Edad al diagnóstico _____ años

Fecha de diagnóstico _____/_____/_____

Hospital: HSJD () HMX () HCG () HSVP () HMP ()

Número de biopsia _____

Seminoma () Carcinoembrionario () Teratoma () Saco Vitelino () Coriocarcinoma ()

Sitio primario: Testículo () Retroperitoneo () Mediastino () Otro: _____

T _____ N _____ M _____ S _____ Estadio clínico _____

sitio M1b: _____

Riesgo IGCCCG: bueno () intermedio () pobre ()

Decisión terapéutica de 1ª línea: Vigilancia () Disección retroperitoneal () Radioterapia ()

Quimioterapia ()

Quimioterapia de 1ª línea: Carboplatino () __ ciclo(s) BEP () __ ciclos EP x4 () VIP x4 ()

Otro: _____ N/A ()

Respuesta completa: sí () no ()

Manejo de enfermedad residual/recurrencia: Vigilancia () Resección () Radioterapia ()

Quimioterapia ()

Presenta recurrencias sí () no ()

Fecha de recurrencia o progresión _____/_____/_____ N/A ()

Pronóstico Fosså: bueno () intermedio () pobre () N/A ()

Pronóstico Beyer: bueno () intermedio () pobre () N/A ()

Riesgo GEIFP: muy bajo () bajo () intermedio () alto () muy alto () N/A ()

Quimioterapia de 2ª línea: VEP () ___ ciclos TIP () TI-CE AD () Regimen AD: _____

Otro: _____ N/A ()

Quimioterapia de líneas adicionales: _____ N/A ()

Manejo adicional: Resección () Radioterapia ()

Fecha de defunción: ____/____/____ Vivo ()

Fecha de revisión de expediente: ____/____/____

Meses de seguimiento: _____