

Resultado del manejo de seminoma puro en una institución de tercer nivel

Ramírez-Bonilla Mario, González-Cuenca Eduardo, Castillejos-Molina Ricardo, Sotomayor-de Zavaleta Mariano, Gabilondo-Navarro Fernando, Feria-Bernal Guillermo, Rodríguez-Covarrubias Francisco.



■ RESUMEN

Introducción: El tratamiento del seminoma además de orquíectomía (ORQ) incluye: vigilancia, quimioterapia (QT) y radioterapia (RT), dependiendo del estadio clínico.

Objetivo: Reportar la evolución en pacientes con seminoma tratados en nuestra Institución.

Material y métodos: Se analizaron 60 casos. Las variables fueron edad, marcadores tumorales (MT), estadio patológico e invasión linfovascular (ILV). Se siguieron con MT y estudios de imagen. Se evaluó supervivencia global (SG) y libre de recurrencia (SLR).

Resultados: La edad promedio fue 32.8 años. La gonadotropina coriónica humana fracción β (β -GCH) y deshidrogenasa láctica (DHL) se encontraron elevadas en 28.3% y 20%, respectivamente. El estadio más común fue IA (41.6%), seguido del IB (26.6%). El 26.7% tuvo ILV. El tiempo de seguimiento promedio fue 68 meses. El tratamiento después de ORQ fue: vigilancia en 15 casos, QT en 24, RT en 18 y QT seguido de ORQ en tres. La SLR a 10 y 15 años fue de 80% y 71%, respectivamente. En el mismo periodo, la SG fue de 100%. Se reportaron dos muertes por neoplasias distintas a cáncer de testículo (CT).

■ ABSTRACT

Background: Seminoma treatment, in addition to orchiectomy (ORC) includes: surveillance, chemotherapy (CT), and radiotherapy (RT), depending on the clinical stage of the disease.

Aims: To report the progression of patients presenting with seminoma that were treated in our hospital.

Methods: A total of 60 cases were analyzed. The variables were age, tumor markers (TM), pathologic stage, and lymphovascular invasion (LVI). Follow-up was carried out with TM and imaging studies. Overall survival (OS) and recurrence-free survival (RFS) were evaluated.

Results: The mean age was 32.8 years. The beta-subunit of human chorionic gonadotropin (β hCG) and lactate dehydrogenase (LDH) were elevated in 28.3% and 20% of the cases, respectively. The most common stage was IA (41.6%), followed by IB (26.6%). A total of 26.7% cases presented with LVI. The mean follow-up period was 68 months. Treatment after ORC was: surveillance in 15 cases, CT in 24, RT in 18, and CT followed by ORC in 3 cases. RFS at 10 to 15 years was 80% and 71%, respectively. Within the same time frame, OS was 100%. Two deaths from tumors other than testicular cancer were reported.

Departamento de Urología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México D.F., México.

Correspondencia: Dr. Francisco Rodríguez Covarrubias. Departamento de Urología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14000. México D.F., México. Teléfono: 5487 0900, ext: 2145. Fax: 5485 4380. Correo electrónico: frodriguez.covarrubias@gmail.com

Conclusiones: El manejo del seminoma debe ser multidisciplinario, y el seguimiento estrecho y a largo plazo. Aunque el pronóstico es bueno, existe la posibilidad de mortalidad por neoplasias secundarias.

Palabras clave: Seminoma, supervivencia, orquitectomía, México.

Conclusions: Seminoma management should be multidisciplinary, with a strict long-term follow-up. Even though disease outcome is good, there is the possibility of death from secondary tumors.

Keywords: Seminoma, survival, orchietomy, Mexico.

■ INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer de testículo (CT) se ha duplicado en los últimos 30 años. Representa entre el 1% y 1.5% de las neoplasias en el hombre, y el 5% de todos los tumores urológicos, con tres a 10 nuevos casos por 100 000 varones en la población occidental.¹ En México es la 10^º neoplasia más frecuente, se estima una incidencia de 2 528 pacientes por año, lo que representa un 4.3 por 100 000 habitantes. En el año 2008 murieron 450 hombres, lo que corresponde a 0.8 por 100 000 habitantes.²

Los factores de riesgo para desarrollar CT son: antecedente de criptorquidia, síndrome de Klinefelter, antecedentes de tumores testiculares en familiares de primer grado, tumor o neoplasia intraepitelial en el testículo contralateral e infertilidad.³

Las tasas de curación en CT son altas, por lo que es primordial el diagnóstico y estadificación temprana para establecer un tratamiento oportuno. La clasificación anatopatológica más recomendada para el análisis de los tumores testiculares fue descrita por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2004.⁴

El seminoma se presenta aproximadamente en la mitad de los casos, con un pico máximo a los 35 años de edad,⁵ de éstos el 90% se presenta en estadio I.⁶

Según el sistema de clasificación de grupos de riesgo del *International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCCG), la supervivencia libre de recurrencia (SLR) y supervivencia global (SG) a cinco años es de 82% y 86%, respectivamente, en el grupo de riesgo bajo. En el de riesgo intermedio, correspondiente al 10% de los casos, la SLR y SG es de 67% y 72%. A pesar de estas cifras de supervivencia, se estima que un 15% a 20% de los pacientes con seminoma en estadio I presenta metástasis subclínicas (habitualmente en retroperitoneo), y experimentarán recidiva tras la orquitectomía (ORQ) sola;⁷ es por esto que el tratamiento definitivo, principalmente en estadios tempranos ha evolucionado en los últimos

años e incluye desde vigilancia hasta quimioterapia (QT) o radioterapia (RT), dependiendo del estadio clínico al momento del diagnóstico.

El objetivo del presente estudio es reportar la evolución oncológica de los pacientes con seminoma puro, tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizó retrospectivamente la base de datos de CT de nuestro Instituto, tratados entre abril de 1982 y abril de 2011. Se identificaron 132 pacientes con tumores germinales, de los cuales 60 correspondieron a seminoma puro. Para el estadaje se utilizó el sistema TNM 2002. Además los pacientes fueron catalogados mediante la clasificación del IGCCCG. Las variables analizadas fueron edad, marcadores tumorales (MT) prequirúrgicos, estadio clínico y presencia de invasión linfovascular (ILV). El seguimiento se llevó a cabo con medición seriada de MT y estudios de imagen. "Recurrencia" se definió como la presencia de enfermedad después de un periodo libre de enfermedad posterior a tratamiento, y "progresión" como el incremento de la enfermedad a pesar de tratamiento estándar. Los desenlaces fueron la SG y SLR evaluados mediante el método de Kaplan-Meier y la prueba de Mantel-Cox. Todos los análisis se realizaron con StatView 5.0 para Windows (SAS Institute, Cary, NC).

■ RESULTADOS

La edad promedio fue 32.8 años (rango 18-65). El testículo derecho estuvo afectado en 31 casos (51.6%); no se documentaron tumores bilaterales. Al momento del diagnóstico, la alfa-fetoproteína (AFP) permaneció dentro de los valores normales, sin embargo, la fracción β de gonadotropina coriónica humana (β -GCH) y deshidrogenasa láctica (DHL) se encontraron elevadas en

17 (28.3%) y 12 (20%) casos, respectivamente (**Tabla 1**). Del total, 59 pacientes se encontraron en el grupo de bajo riesgo de la clasificación IGCCCG y sólo uno fue de riesgo intermedio (1.6%). El estadio más común al diagnóstico fue IA (41.6%), seguido de IB y IS. El 26.7% tuvo ILV. Los detalles del estadio y análisis histopatológico se muestran en la **Tabla 2**. El tiempo de seguimiento fue de 68.51 ± 76.6 meses (rango 1-305).

El tratamiento inicial consistió en ORQ más vigilancia en 15 casos, ORQ más QT en 24, ORQ más RT en 18 pacientes y en tres casos fue necesario aplicar QT antes de la ORQ por la etapa de la enfermedad.

De los 24 pacientes que recibieron QT después de ORQ, en 17 fue de manera profiláctica (carboplatino uno o dos dosis), y en siete de manera terapéutica. De ellos, tres requirieron RT como tercera línea de tratamiento. Dos pacientes en estadio II y un paciente en estadio III recibieron QT pre-ORQ (**Tabla 3**).

La SLR a 10 y 15 años fue de 80% y 71%, respectivamente. La SG en el mismo periodo fue de 100%. La presencia o ausencia de ILV no modificó de manera estadísticamente significativa la supervivencia ($p<0.3$).

Recurrieron seis pacientes (10% del total), cuatro de ellos en vigilancia activa (VA) (26.6% de esta modalidad). Además, cinco (20%) tuvieron progresión de la enfermedad después de haber recibido QT (**Tabla 4**). Se reportaron dos casos de muerte por una neoplasia distinta a CT, el primero 18 años después por cáncer gástrico y el segundo 25 años después por cáncer renal, ambos recibieron RT en el tratamiento de CT.

■ DISCUSIÓN

El seminoma puro afecta principalmente jóvenes en la cuarta década de la vida, y con un discreto predominio

Tabla 1. Edad a la cirugía.

Edad a la cirugía	n (%)
Promedio (mediana, rango)	32.8 (31, 18-65)
β-GCH preorquestomía (IU/mL)	
Normal (< 5)	32
Elevado (≥ 5)	13 (21.66)
No disponible	15
DHL preorquestomía	
< 1.5	30
≥ 1.5	10 (16.6)
No disponible	20

β-GCH: gonadotropina coriónica humana fracción β; DHL: deshidrogenasa láctica.

del testículo derecho. La b-HGC se encuentra elevada hasta en un 30% de los seminomas,⁸ es importante evaluar la cinética de los marcadores encontrando en nuestra serie una elevación del 13%. El 75% a 80% de los seminomas se diagnostican en estadio I, y el 90% de éstos son de buen pronóstico con SG a cinco años de 86%, y libre de progresión de 82%; lo encontrado en nuestra serie fue una sobrevida del 100%. Aproximadamente un 15% a 20% de los pacientes con seminoma en estadio I presentan metástasis subclínicas, especialmente en retroperitoneo y tendrán recurrencia después de ORQ aislada,⁹ hasta el cierre de nuestra serie la recurrencia fue de un 10%. Existen distintas formas de tratamiento para CT especialmente en estadios tempranos. En series de vigilancia la tasa de recurrencia en pacientes estadio I va del 15% al 20% a cinco años, encontrando en nuestra serie una mayor incidencia de recurrencia (26%), por lo que consideramos que en nuestra población es mejor la aplicación de RT o QT profiláctica. Según Aparicio y colaboradores la tasa de recidiva después de QT y RT es del 20%,¹⁰ lo que correlaciona perfectamente con las recurrencias encontradas en nuestra Institución.

Aunque se sabe que el riesgo de recurrencia en CT después de cinco años es bajo, es importante tener un seguimiento a largo plazo para detectarla, como ocurrió en uno de nuestros pacientes posterior a 11 años de RT.

Según el *Medical Research Council* (MCR) y *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), no existe diferencias entre RT y QT con

Tabla 2. Estadio y análisis histopatológico.

Estadio	n (%)
IA	25 (41.6)
IB	16 (26.6)
IS	6 (10)
IIA	3
IIB	4
IIC	4
IIIA	1
IIIB	1
IIIC	0
Pronóstico (IGCCCG)	
Bueno	59
Intermedio	1
Invasión linfovascular	
Ausente	44 (73.3)
Presente	16 (26.6)

IGCCCG: International Germ Cell Cancer Collaborative Group.

Tabla 3. Tratamiento inicial de los pacientes por estadio clínico.

Estadio clínico	ORQ	QT profiláctica	VA	RT	Primera QT
IA	25	9	8	8	0
IB	16	4	4	8	0
IS	6	4	2	0	0
IIA	3	1	1	1	0
IIB	3	2	0	1	1
IIC	3	3	0	0	1
IIIA	1	1	0	0	0
IIIB	0	0	0	0	1
Total	57	24	15	18	3

ORQ: orquiectomía radical; QT: quimioterapia; VA: vigilancia activa; RT: radioterapia.

Tabla 4. Resultados en el seguimiento de los pacientes tratados por estadio clínico.

Estadio	Tratamiento inicial después de ORQ		Tiempo (meses)	Segundo tratamiento	Tiempo de seguimiento (meses)
IA	RT	Recurrencia	132	No	162
IA	QT (Carboplatino)	Recurrencia	6	Doxorrubicina, ciclofosfamida, cisplatino	9
IA	VA	Recurrencia	16	BEP	77
IA	VA	Recurrencia	6	EP	6
IA	RT	Recurrencia	15	EP	64
IA	VA	Recurrencia	4	EP	90
IIB	QT 1º (EP)	Progresión	0	ORQ - RT	46
IIC	QT (BEP)	Progresión	8	-	8
IIC	QT 1º (EP, CCDP)	Progresión	2	ORQ - EP	97
IIB	QT 1º (BEP)	Progresión	2	ORQ - RT	143
IIC	QT (BEP)	Progresión	8	Ciclofosfamida, BEP	16

RT: radioterapia; QT: quimioterapia; ORQ: orquiectomía radical; VA: vigilancia activa; EP: etopósido; BEP: bleomicina, etopósido, cisplatino; CCDP: doxorrubicina, ciclofosfamida, cisplatino.

carboplatino adyuvante en cuanto a la tasa de recidivas. En nuestra serie no existe preferencia por alguna de estas terapias en estadios tempranos y ésta se realiza a criterio del médico tratante, no así en estadios II, en donde la tendencia es hacia la QT, y según García del Muro y colaboradores es una alternativa a la RT.¹¹

■ CONCLUSIONES

El manejo del seminoma debe ser multidisciplinario. El tratamiento en etapas tempranas es controvertido, sin

embargo la QT y RT son buenas opciones de tratamiento para disminuir el riesgo de recurrencia y progresión. En nuestro grupo de pacientes en VA después de ORQ, se encuentra un mayor porcentaje de recurrencia. El seguimiento debe ser estrecho y a largo plazo. Aunque el pronóstico es bueno, hay que considerar la posibilidad de mortalidad por neoplasias secundarias.

■ CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

■ FINANCIAMIENTO

Los autores no recibieron ningún patrocinio para llevar a cabo este estudio.

REFERENCIAS

1. Consultado el 01 de octubre de 2012. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp160/CI5vol9-A.pdf>.
2. Consultado el 20 de septiembre de 2012. <http://globocan.iarc.fr/>
3. Osterlid A, Bertheisen JG, Abidagaard N, et al. Risk of bilateral testicular germ cell tumors in Denmark; 1960-1984. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(19):1391-1395.
4. WHO histological classification of testis tumours. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al (editors). *Pathology & Genetics. Tumors of the urinary system and male genital organs*. Lyons. IARC Press. 2004. 250-262.
5. Huyghe E, Matusda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol* 2003;170(1):5-11.
6. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15(2):594-603.
7. Sternberg CN. The management of stage I testis cancer. *Urol Clin North Am* 1998;25(3):435-449.
8. Javadpour N. The role of biologic markers in testicular cancer. *Cancer* 1980;45(7Suppl):1755-1761.
9. Sternberg CN. The management of stage I testis cancer. *Urol Clin North Am* 1998;25(3):435-449.
10. Aparicio J, García-del Muro X, Maroto P, et al. Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group (GG). Multicenter study evaluating a dual policy of postorchidectomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol* 2003;14(6):867-872.
11. García-del Muro X, Maroto P, Guma J, et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5416-5421.