

Importancia del teratoma en los tumores de células germinales no seminomatoso (TCGNS): Análisis clínico y manejo

Pablo José Ariza Villaró,* Joel Soel Encalada,* María Pilar Mata,**
Carlos Pacheco Gabhler,* Francisco Calderón Ferro*

RESUMEN

Introducción. El cáncer de testículo es la neoplasia más común entre 15-35 años. La quimioterapia disminuyó mortalidad. Tumores no seminomatosos con teratoma constituyen de 55-80%, teratoma puro 2-5%. Tratamiento en estadio avanzado está establecido, en estadio I existen controversias. **Objetivos.** Conocer sobrevida en tumor células germinales no seminomatoso con teratoma puro y mixtos con teratoma. Asociación entre porcentaje de teratoma con recurrencia, progresión o muerte por estadio y tratamiento. **Material y método.** Estudio descriptivo, abierto, observacional, ambispectivo, retrolectivo. Incluimos cáncer de testículo no seminomatoso con teratoma tratado desde 1989-2003. Analizamos múltiples variables. Utilizamos estadística descriptiva y análisis de sobrevida, por Kaplan Meier, Log-rank y multivariado de Cox. Se consideró significativa una $p \leq 0.05$. **Resultados.** Cuarenta y siete pacientes. Edad promedio 25 años, siete pacientes con criptorquidia, siete con teratoma puro, 26 en estadio I sin recurrencias. Veintiuno en II o más, 11 muertes, uno en IB, 10 en IIA o mayores. Estadios avanzados dicotomizados, tratamiento con quimioterapia terapéutica y de segunda línea, tuvieron mayor mortalidad ($p = < 0.05$). **Conclusiones.** Pacientes con estadio I pueden seguirse con vigilancia estrecha; los que no asistan, tratarse con LDRP. Estadios avanzados mayor riesgo de muerte.

Palabras clave: Cáncer de testículo, teratoma, LDRP, quimioterapia.

ABSTRACT

Introduction. Testis cancer is the most common cancer among 15-35 years. Chemotherapy decrease mortality. Non seminomatous with teratoma constitute 55-80% and pure teratoma 2-5% of all. Treatment in advance stage is established but exists controversy in I. **Objective.** To know the survival in non seminomatous germ cells carcinoma with teratoma. Association between percentage of teratoma in testis cancer with recurrence, progression or death by stage and treatment. **Material and method.** Descriptive

* Servicio de Urología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González". México, D.F. ** Dirección de Investigación del Hospital General "Dr. Manuel Gea González". México, D.F.

*study, open, observational, ambispective. We include all non seminomatous testis cancer with teratoma treated since 1989-2003. We analyze multiple variable. Used descriptive statistics and survival analysis by Kaplan Meier, Long-rank and Cox. A $p = \leq 0.05$ was significant. **Results.** Fourty seven patients. Average age 25 years, seven with criptorquidia. Seven pure teratoma. 26 in stage I without recurrence. Twenty one in II or more. Eleven death, one in IB and 10 in IIA or greater. Advances stages, therapeutics chemotherapy and second line have more mortality ($p = < 0.05$). **Conclusions.** Stage I can be continued with stric surveillance. Advance stages have high risk of death.*

Key words: Testis cancer, teratoma, LDRP, chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de células germinales son poco frecuentes, representando aproximadamente 1-2% de todos los tumores en el hombre. Es la neoplasia maligna más común en pacientes masculinos entre 15 y 35 años de edad. En los últimos 10 años, debido al advenimiento de técnicas de diagnóstico y estadificación más efectivas, los marcadores tumorales, el manejo acertado de la quimioterapia y las modificaciones de la técnica quirúrgica, hemos visto un descenso dramático de la mortalidad por esta patología de 50% en 1970 a menos de 5% en 1997.^{1,2}

Se han descrito múltiples clasificaciones para el cáncer de testículo, pero la que más se utiliza a nivel mundial es la de la Organización Mundial de la Salud, donde se describen cinco diferentes tipos patológicos que pueden componer estos tumores: seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, tumor de senos endodérmicos y coriocarcinoma.² Para fines didácticos se utilizó una clasificación diferenciando a los seminomas (TCGS), en sus tres variedades, que en frecuencia corresponden a la mitad de todos los tumores, de los no seminomatosos (TCGNS).

La teoría de diferenciación de las células germinales a tumores de testículo surge durante el desarrollo embrionario, cuando las células totipotenciales pueden variar a la formación de espermatoцитos o a células tumorales totipotenciales. Si las células embrionarias sufren diferenciación posterior en las vías intraembrionarias, se desarrollará teratoma, si la diferenciación es posterior en las vías extraembrionarias, se desarrollarán otras estirpes celulares.^{1,2}

Este modelo explica qué estirpes histológicas producen marcadores tumorales específicos. La alfa-fetoproteína (AFP) es producida por las células del saco vitelino y tiene una vida media de siete días, mientras que la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (BGCH) es producida por las células del sinciotrofoblasto y tiene una vida media de 24 horas. Otro marcador utilizado no es producido por las diferentes líneas celulares, sino más bien expresa carga tumoral y necrosis tumoral: la isoenzima 1 de la enzima deshidrogenasa láctica (DHL).³

De lo anterior se concluye que los tipos coriocarcinoma, carcinoma embrionario y hasta 15% de los seminomas producen BGCH; mientras que el tumor de senos endodérmicos produce AFP. El teratoma no produce ningún marcador tumoral.^{2,3}

Los teratomas pertenecen al grupo de no seminomatosos el cual representa 5% de éstos. Puede presentarse tanto en niños como en adultos con la misma frecuencia,⁴ es un tumor complejo que se compone de más de una capa de células germinales en diferentes etapas de maduración. El llamado maduro contiene elementos de las estructuras derivadas del ectodermo, mesodermo y endodermo; mientras que el inmaduro consiste en tejido primitivo indiferenciado (OMS).^{4,5} La clasificación británica (The Royal Marsden Hospital) los divide en: a) teratoma maligno indiferenciado, los cuales se extienden hasta la túnica albugínea y el epidídimo, tienen una superficie blanda con abundante necrosis y hemorragia en su interior, b) teratoma maligno diferenciado o teratoma puro con una superficie mucosa sin áreas de necrosis o hemorragia, y c) teratoma maligno intermedio de

composición líquida y sólida con áreas de hemorragia y necrosis.²

El teratoma de testículo en niños tiene un "potencial benigno" por ser mayoritariamente dermoide o epidermoide quístico.⁴

Los tumores no seminomatosos con componentes de teratomas (mixtos) son encontrados de 55 a 80%, mientras que el teratoma puro se encuentra de 2 a 6% de éstos.^{1,2}

Se han estudiado variables que pudiesen estar involucradas como factores de riesgo para el desarrollo del tumor de testículo: diferencia racial (más frecuente en blancos y endémico en Dinamarca), ocupación y estrato socioeconómico alto, vasectomías, infertilidad con aumento de incidencia del tumor intratubular, alto pico hormonal en los adolescentes, trauma escrotal, orquitis, etc. Sin embargo, el único antecedente realmente demostrado en relación al cáncer de testículo es la criptorquidia, se sabe que hay un riesgo once veces mayor de presentar cáncer de testículo en presencia de esta enfermedad, cuando el testículo está en localización inguinal, y que aumenta hasta 50 veces más cuando se encuentra intraabdominal; de éstos, hasta 25% pueden desarrollar cáncer en el testículo contralateral.²

La diseminación metastásica principal es linfática, haciendo el primer relevo ganglionar a nivel del hilio renal, excepto en el coriocarcinoma. Además, la invasión tumoral del epidídimo y al cordón permite la diseminación a los ganglios iliacos externos y obturadores; mientras que la invasión a la túnica albugínea y al escroto resulta en diseminación a los ganglios inguinales.¹

La presentación clínica más frecuente es un crecimiento indoloro del testículo y aumento de consistencia del mismo. Aproximadamente 10% de los pacientes acuden por síntomas relacionados con metástasis, como dolor lumbar, disnea, náuseas, vómito y edema en miembros inferiores. Se observa ginecomastia en 5% de los pacientes.^{1,2,4}

Para realizar el diagnóstico se deben buscar factores de riesgo, principalmente criptorquidia, la presencia de marcadores tumorales elevados y entre los estudios de imagen, básicamente el ultrasonido testicular, donde se diferencia la masa intra o extratesticular, la composición sólida o líquida de ella y la anatomía del epidídimo.^{2,3}

El diagnóstico definitivo está dado por el estudio histopatológico del testículo. Entre los estudios de extensión es obligatorio realizar radiografía de tórax para buscar metástasis pulmonares y tomografía axial de abdomen para conocer el involucro de ganglios retroperitoneales, además de observar los otros órganos sólidos intraabdominales, entre ellos, el hígado.⁶⁻⁸

El tratamiento inicial es la orquiectomía radical, extrayendo el testículo y el cordón espermático hasta el límite con el anillo inguinal interno, a través de una incisión igualmente inguinal. Entre los objetivos principales están el estudio histopatológico del tumor y el estadio patológico inicial tumoral. Por lo tanto, el estadiaje se basa en la determinación de la extensión anatómica de la enfermedad y se subdivide según la presencia y elevación de los marcadores tumorales.^{1,2}

Se utiliza el sistema Tumor-Ganglios Linfáticos-Metástasis (TNM) para el estadiaje de la enfermedad, según la Unión Internacional Contra el Cáncer, agregándose en el 2002 la categoría "S" que se refiere al valor nadir de los marcadores tumorales posterior a la orquiectomía. Éstos se obtienen a los siete días posteriores de su realización, tiempo en el cual se espera la disminución de los mismos por su vida media. Dependiendo de la categoría "S", entre otras, podemos agrupar a los pacientes según su pronóstico en bueno, intermedio y malo (S1, S2 y S3), según la respuesta del tratamiento con quimioterapia.

En los países desarrollados, 50% de los pacientes con tumores de testículo no seminomatosos se diagnostican en estadio I, y se sabe que hasta 30% de todos ellos pueden tener micrometástasis en ganglios linfáticos retroperitoneales, de los cuales 8% puede llegar a tener metástasis a distancia que son rescatados con quimioterapia. Debido a esto, es en este estadio donde se observa mayor controversia en el tratamiento posterior a la orquiectomía, ya que más de 90% pueden estar sobretratados.^{3,9}

Entre las opciones de tratamiento en los tumores no seminomatosos en estadio I están: disección retroperitoneal de ganglios linfáticos (LDRP), quimioterapia profiláctica, y sólo vigilancia.

En el caso de los teratomas de testículo hay mayor controversia, ya que estos tumores no

producen marcadores tumorales para un seguimiento estrecho, menos aún si están asociados con factores de mal pronóstico, como el carcinoma embrionario y la permeación vascular del tumor.^{3,9}

El Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de México, en el año 2000, reportó 917 casos que representan 1.9 casos por región/habitante, siendo 1% de todos los cánceres reportados. En los menores de un año fue la quinta causa, con siete casos; entre uno y cuatro años ocupó el séptimo lugar, con 29 casos; entre cinco y nueve años fue la décima causa, con 12 pacientes; entre 10 y 14 años fue la novena causa, con 13 casos, elevándose drásticamente en el grupo erario comprendido entre los 15 y 44, ubicándose en la primera causa de cáncer con 700 casos reportados, representando 2.9 casos por región/habitante por 100,000.¹⁸

Como se puede observar está en primer término en pacientes en edad reproductiva y de mayor crecimiento económico.

Entonces, ¿la morbilidad y la mortalidad que acarrea la LDRP y la quimioterapia justifican tratar profilácticamente 90% con TCGNS que pudiesen no requerirla?

En Estados Unidos, el costo en dólares de un paciente a quien se le aplica LDRP, es de 16,900, con una estancia hospitalaria de 5-6 días y una inactividad laboral de 6-7 semanas. Si el paciente recibió quimioterapia previa, el costo en dólares se eleva a 28,600, y, como el paciente debe entrar en seguimiento, el costo se eleva 21,293 tan sólo en el primer año, con un costo total en dólares que oscila entre 38,193 y 49,893 en un año. Si el paciente entra sólo a protocolo de vigilancia, el costo en dólares sería de 29,556 en el primer año, habiendo una diferencia que varía entre 8,637 y 20,337, dependiendo del tratamiento.³

Viendo las diferencias de costo en Estados Unidos, se debe estudiar la evolución de nuestros pacientes con esta patología para formar en un futuro los lineamientos en el tratamiento y no subtratarlos.

Si bien todo lo anterior es válido en Estados Unidos, existen factores tales como escolaridad, nivel cultural, socioeconómico y médico que

dificultan la vigilancia de los pacientes, pudiendo presentarse metástasis que no se diagnostiquen, resultando fatal en muchas ocasiones.

El presente artículo se realiza con la finalidad de conocer la sobrevida en pacientes postoperados de orquiectomía radical por TCGNS con teratoma puro; de aquellos con carcinoma mixto con algún porcentaje de teratoma, y determinar la asociación entre porcentaje de teratoma con recurrencia, progresión o muerte dependiendo de su estadio y tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de tipo de estudio descriptivo, abierto, observacional, ambispectivo y retrolectivo. El universo de la muestra se obtuvo de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de testículo tratados en el Servicio de Urología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", desde enero de 1989 hasta marzo de 2003. Se tomó como criterio de inclusión a los pacientes de todas las edades con diagnóstico de TCGNS con componente de teratoma, se excluyeron a todos los que no cumplieron el seguimiento de por lo menos 12 meses, los que tenían datos incompletos en el expediente clínico y los que no fueron localizados para su valoración mediante llamadas telefónicas o por telegramas. Se eliminaron a los que a su ingreso tenían enfermedad grave terminal por otra causa diferente al tumor o sus metástasis, y aquéllos con estadio clínico IS.

Las variables independientes estudiadas fueron: edad, localización del tumor (derecho, izquierdo o bilateral), presentación clínica (típica o atípica), tiempo de evolución de la sintomatología hasta que acudió a la consulta, porcentaje de cada componente tumoral, estadio clínico patológico, tratamiento posterior a la orquiectomía radical (LDRP, quimioterapia profiláctica o terapéutica o vigilancia estrecha), tumorectomía posquimioterapia con su resultado histopatológico, tiempo de seguimiento y factores de riesgo para cáncer de testículo. Las variables dependientes fueron muerte y recurrencia.

Se definió recurrencia a todos los pacientes que negativizaron los marcadores tumorales, las radiografías de tórax y la tomografía posterior al

tratamiento y que durante el seguimiento se hicieron positivos. La progresión fue definida como aumento del estadio tumoral a pesar de haber recibido tratamiento adecuado.

Para el análisis de los resultados se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes, así como análisis de supervivencia por el método de Kaplan Meier y prueba de Log-rank y análisis multivariado de Cox. Se consideró como estadísticamente significativa una $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Desde enero de 1989 hasta marzo de 2003 se estudiaron 130 pacientes con diagnóstico de cáncer de testículo, de los cuales 46% eran seminoma ($n = 60$) y 54% no seminomatoso ($n = 70$).

De un total de 70 pacientes con cáncer de testículo no seminomatoso, 74% ($n = 52$) presentaron un componente de teratoma, que formaron el universo de la muestra; de ellos se excluyeron cinco pacientes: tres por ser estadio IS y dos por rehusar el tratamiento posterior a la cirugía, quedando para el análisis 47 pacientes.

El promedio de edad fue de 24.8 años, con desviación estándar (DE) de siete años. Posteriormente la edad se agrupó en menor o igual a 29 años y mayores de 30 años. El grupo de menor o igual a 29 años, tuvo 83% del total de la población y el grupo de mayores de 30 años, tuvo 17%.

De acuerdo con la localización del cáncer en el testículo, 57.5% fue en el izquierdo, 40.5% en el derecho, y sólo 2% fue bilateral.

De los pacientes del estudio, sólo 23.4% ($n = 11$) tuvieron algún factor de riesgo (*Figura 1*) que se puede asociar al cáncer de testículo: 63.6% ($n = 7$) con criptorquidia, 27.2% ($n = 3$) eran infértiles y 9% ($n = 1$) tuvo trauma escrotal. El único paciente que tuvo tumor bilateral tenía criptorquidia inguinal derecha.

Dentro de los hallazgos clínicos consideramos construir dos tipos: los signos y síntomas típicos y los atípicos, siendo la típica más frecuente (85%) mientras que la atípica en 15%.

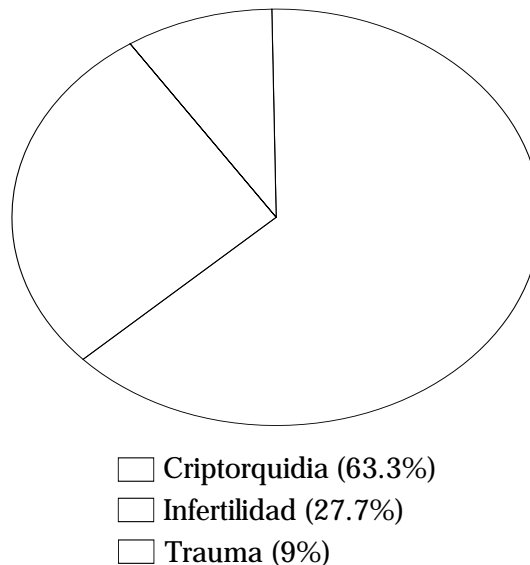


Figura 1. Factores de riesgo asociados al cáncer de testículo ($n = 11$).

El tiempo que transcurrió desde que el paciente detectó cambios morfológicos y de consistencia en el testículo afectado hasta que acudió a nuestro servicio fue desde 10 días hasta 9.8 años, con un promedio de 10 meses (DE 18 meses).

El promedio en porcentaje de teratomas fue de 50%, con DE de 30%. Posteriormente se agrupó el porcentaje de teratoma en dos grupos, considerando una composición de teratoma en la pieza tumoral mayor de 40% como mayor riesgo para muerte o recurrencia, por lo tanto el grupo con componente teratomatoso mayor o igual a 40% tuvo 45% ($n = 21$) y el resto (55%) tuvieron en su composición menos de 40% de teratoma.

En el *cuadro 1* se describen las frecuencias de los teratomas maduros e inmaduros.

Como muestra el *cuadro 1*, aproximadamente 15% ($n = 7$) de los pacientes presentaron teratoma puro (maduro $n = 6$ e inmaduro $n = 1$). El restante 85% presentó asociación con otras estirpes: 40% carcinoma embrionario ($n = 19$), 10.6% de senos endodérmicos ($n = 5$), 6.3% seminomas ($n = 3$) y asociados con dos o más estirpes 27.6% ($n = 13$).

En el *cuadro 2* se muestra la distribución de los pacientes dependiendo del estadio clínico de acuerdo con el TNM.

Cuadro 1. Frecuencia de porcentaje de teratoma en la pieza tumoral.

(%) Teratoma	Maduro	Tipo de Teratoma		Frecuencia	Total
		Frecuencia	Inmaduro		
0-9	0	0.00	1	2.13	2.13
10-19	4	8.51	0	0.00	8.51
20-29	7	14.89	0	0.00	14.89
30-39	2	4.26	1	2.13	6.38
40-49	12	25.53	0	0.00	25.53
50-59	3	6.38	0	0.00	6.38
60-69	4	8.51	0	0.00	8.51
70-79	1	2.13	1	2.13	4.26
80-89	1	2.13	0	0.00	2.13
90-99	2	4.26	1	2.13	6.38
100	6	12.77	1	2.13	14.89
Total	42	89.36	5	10.64	100

Cuadro 2. Estadios clínicos de los teratomas.

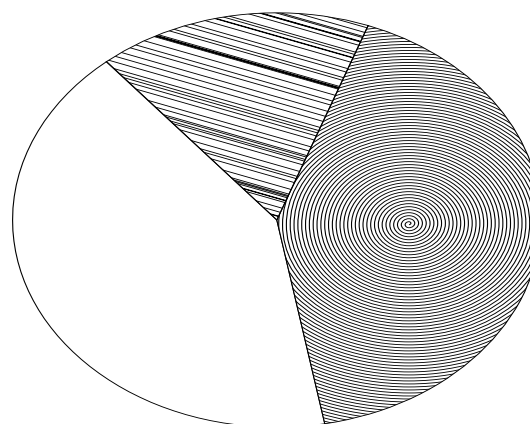
Estadios	No. de pacientes	Porcentaje
IA	18	38.29
IB	8	17.02
IIA	5	10.63
IIC	8	17.02
IIIA	4	8.52
IIIC	4	8.52
Total	47	100

A los pacientes con estadio IA o IB (n = 26) se les brindó, posterior a la orquiectomía radical, las siguientes opciones terapéuticas: 15.4% linfadenectomía retroperitoneal (LDRP) (n = 4), 15.4% quimioterapia profiláctica (n = 4), 69.2% fueron manejados con vigilancia estrecha (n = 18).

De los pacientes en estadio I a quienes se les realizó LDRP (n = 4), dos presentaron hiperplasia ganglionar (50%), y dos tuvieron teratoma (50%). No hubo recurrencias.

Los que recibieron quimioterapia profiláctica y los manejados sólo con vigilancia estrecha tampoco presentaron recurrencias durante su seguimiento.

A los pacientes en estadios IIA (n = 21) o mayores fueron a quimioterapia terapéutica, posteriormente tumorectomía y/u otro ciclo de quimioterapia en caso de ser necesario.



Teratoma (41.6%)
 Necrosis (41.6%)
 Tumor Viable (16.6%)

Figura 2. Tumorectomía postquimioterapia: resultados histopatológicos (n = 12).

Todos los pacientes en estadio II o mayores fueron tratados con quimioterapia terapéutica, y de ellos, a 57% (n = 12) se les realizó tumorectomía encontrándose en la pieza de patología (Figura 2) persistencia de teratoma 41.6% (n = 5), necrosis en 41.6% (n = 5) y tumor viable en 16.6% (n = 2), requiriendo uno de ellos otro ciclo de quimioterapia de segunda línea.

De los 47 pacientes que se estudiaron, 23.4% (11) murieron, 2% (n = 1) tenía estadio IB, 2% (n = 1) en estadio IIA, 4% (n = 2) en estadio IIC, 8.5%

(n = 4) tenían estadio IIIA y 6.3% (n = 3) en estadio IIIC. De estas 11 muertes, tres se debieron probablemente a la toxicidad de la quimioterapia (n = 1 estadio IIC y n = 2 estadio IIIA).

ANÁLISIS DE SOBREVIDA

Para el análisis de supervivencia, se compararon las variables de edad, manifestación clínica, el porcentaje de teratoma en pieza de orquiectomía radical, el estadio clínico y patológico, tratamiento inicial para el estadio I (LDRP, quimioterapia profiláctica o vigilancia). El seguimiento mínimo de los pacientes fue 48 meses (cuatro años).

La edad se agrupó en dos, los mayores de 30 años y los que tenían 29 años o menos. La función de supervivencia muestra las posibilidades de supervivencia comparando estos dos grupos en diferentes tiempos de seguimiento (*Figura 3, Cuadro 3*).

De igual forma, las manifestaciones clínicas se agruparon en dos, los que tenían manifestaciones clínicas típicas para cáncer de testículo (aumento de volumen y de consistencia no doloroso) y aquellos que acudieron a la consulta por las manifestaciones clínicas atípicas para cáncer de testículo que nos hacían sospechar de enfermedad avanzada (dolor lumbar, insuficiencia renal, disnea, edema en piernas).

La supervivencia, cuando se observan ambas variables nos demuestran que es menor en aquellos casos donde la manifestación clínica fue atípica, sin embargo, no fue estadísticamente significativa (*Figura 4, Cuadro 4*).

En cuanto al porcentaje de teratoma, también se agrupó en dos, los que tenían más de 40% y los que tenían menor cantidad (*Figura 5, Cuadro 5*).

Cuando los grupos se separaron por estadios, aquellos con estadio I y los que tenían estadio II o mayor, sí se observó diferencia estadísticamente significativa, con mayor mortalidad en los que tenían estadios más avanzados (*Figura 6, Cuadro 6*).

Debido a la gran diferencia entre los estadios I y los mayores de II, se decidió analizar cada uno de los diferentes estadios evidenciando una mayor mortalidad en los estadios IIIA y IIIC, hecho que fue estadísticamente significativo (*Figura 7, Cuadro 7*).

Cuadro 3. Comparación de función por edades.

Tiempo	Sobrevivencia ≤ 29 años	Función > 30 años
1	1	0.9487
6	0.875	0.8974
11	0.875	0.8462
16	0.875	0.7949
21	0.875	0.7692
26	0.875	0.7692
31	0.875	0.7692
36	0.875	0.7436
41	0.875	0.7436
46	0.875	0.7436
51	.	.

Prueba de Log-rank para función de supervivencia por edad p = 0.461.

Análisis de supervivencia por edad. Kaplan Meier

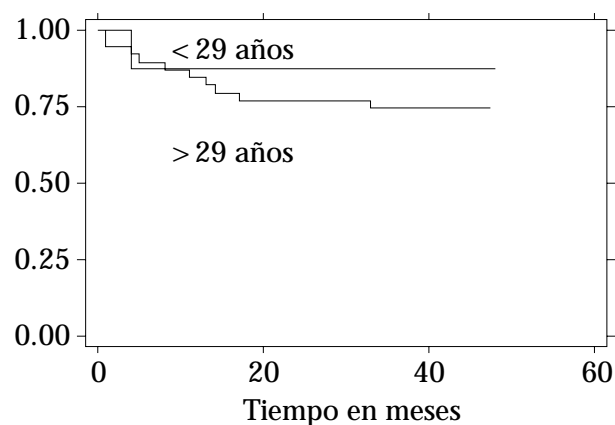


Figura 3. (edad 0 = ≤ 29 años; edad 1 = > 30 años).

Todos los pacientes, independientemente de cualquier estadio, se agruparon según el tratamiento inicial posterior a la orquiectomía radical, bien sea en LDRP, vigilancia, quimioterapia profiláctica y terapéutica, observándose mayor mortalidad en aquellos que recibieron quimioterapia terapéutica (*Figura 8, Cuadro 8*).

Cuando revisamos los pacientes que recibieron diferentes líneas de tratamiento quimioterapéutico, se tuvo que agrupar a cada uno de ellos y compararlos con los que no recibieron quimioterapia. Debido a que los pacientes fueron trata-

Análisis de sobrevida por presentación clínica.

Kaplan Meier

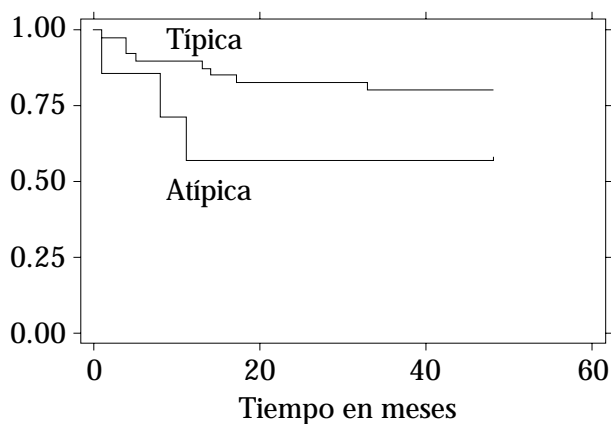


Figura 4. (clínica 1= típica; clínica 2= atípica).

Cuadro 4.

Tiempo	Sobrevida típica	Función atípica
1	0.975	0.8571
6	0.9	0.8571
11	0.9	0.5714
16	0.85	0.5714
21	0.825	0.5714
26	0.825	0.5714
31	0.825	0.5714
36	0.8	0.5714
41	0.8	0.5714
46	0.8	0.5714
51	.	.

Prueba de Log-rank para la función de sobrevida por clínica
 p = 0.139.

dos por un servicio de oncología médica, se les administraron esquemas de quimioterapia diferente en primera línea como CISCA o BEP, o ambas, en caso de segunda línea de quimioterapia. Cincuenta y tres por ciento (n = 25) no recibió quimioterapia, 25.5% (n = 12) recibió CISCA, 14.9% (n = 7) recibió BEP y sólo 6.4% (n = 3) necesitó segunda línea de quimioterapia con ambos esquemas. Se evidenció un aumento de la mortalidad estadísticamente significativo por cáncer en aquellos que necesitaron segunda línea de tratamiento (*Figura 9, Cuadro 9*).

DISCUSIÓN

Como está reportado en la literatura internacional,^{1,2} en nuestra serie, el promedio de edad de diagnóstico de cáncer de testículo fue de 24.8 años con un rango que va desde los ocho hasta los 44 años. De todos los tumores no seminomatosos, 74% presentaron un porcentaje de teratoma, siendo el teratoma puro (n = 6 maduro y n = 1 inmaduro) (*Cuadro 1*); 14.8%, a diferencia de lo reportado por Porcado en el 2001 que representaba 5%. Sólo en 11 pacientes se demostró algún factor de riesgo, siendo la criptorquidia lo más

Análisis de sobrevida por % de teratoma. Kaplan Meier

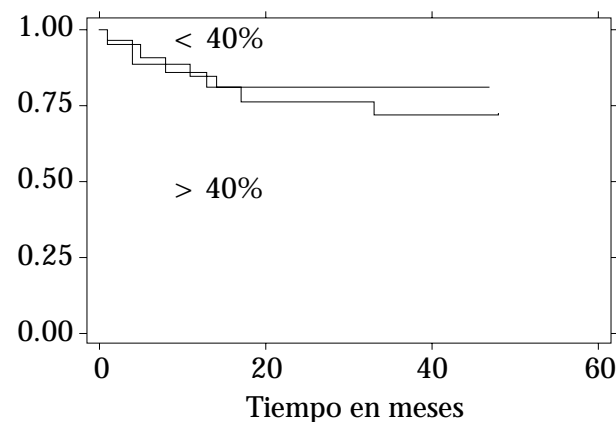


Figura 5. (terato 0 = < 40%; terato 1 = > 40%).

Cuadro 5. Comparación por porcentaje de teratoma.

Tiempo	Sobrevida < 40%	Función > 40%
1	0.9615	0.9524
6	0.9615	0.8095
11	0.9615	0.7143
16	0.9615	0.619
21	0.9615	0.5714
26	0.9615	0.5714
31	0.9615	0.5714
36	0.9615	0.5238
41	0.9615	0.5238
46	0.9615	0.5238
51	.	.

Prueba de Log-rank para la función de sobrevida por cantidad de teratoma p = 0.504.

Análisis de sobrevida por estadios. Kaplan Meier

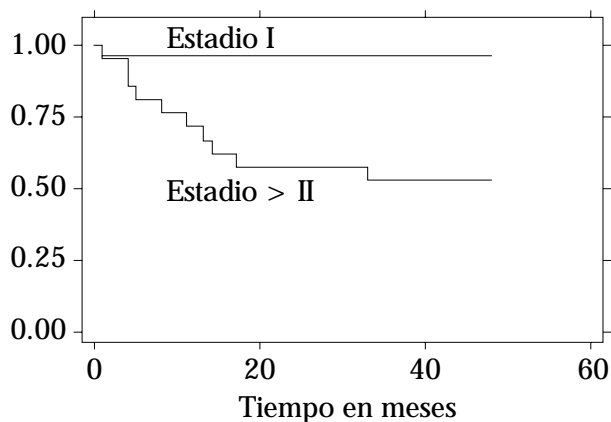


Figura 6. (esta 0 = 1; esta 1 = \geq II).

Cuadro 6. Comparación de sobrevida por estadio.

Tiempo	Función de sobrevida	
	Estadio I	Estadio II o >
1	0.9615	0.9524
6	0.9615	0.8095
11	0.9615	0.7143
16	0.9615	0.619
21	0.9615	0.5714
26	0.9615	0.5714
31	0.9615	0.5714
36	0.9615	0.5238
41	0.9615	0.5238
46	0.9615	0.5238
51	.	.

Prueba de Log-rank para la función de sobrevida por estadio
p = 0.0005.

frecuente con 63.6% y de éstos, uno tuvo tumor bilateral.

Igual a lo descrito en la bibliografía, 15% de nuestros casos acudieron con datos de manifestación sistémica de la enfermedad, teniendo, 71.4% de ellos, enfermedad avanzada en estadio II o mayor, y aunque se observa en la *figura 4* una menor sobrevida a los 48 meses, ésta no fue estadísticamente significativa (p = 0.139). En el *cuadro 4* podemos observar cómo 57% de los pacientes que acudieron con clínica atípica a los 11 meses habían muerto, mientras que 80% de los que acudieron con síntomas típicos seguían vivos a los

48 meses. En total, 55% de los pacientes se encontraban en estadio I al momento del diagnóstico (*Cuadro 2*), coincidiendo con lo descrito por Carroll en 1998 y por Heidenreich en 2002.

En nuestra serie, de los pacientes en estadio I (n = 26), a cuatro se les realizó LDRP después del diagnóstico, encontrándose en dos teratoma y en los otros dos hiperplasia. Del resto, cuatro fueron llevados a dos ciclos de quimioterapia profiláctica y el resto (n = 18) fueron vigilados.

Ningún paciente en este estadio tuvo recurrencia durante el tiempo que duró el estudio, diferente a lo publicado por Nicolai en 1995, donde 29.4% de los pacientes en este estadio que estaban en vigilancia tuvieron recurrencias en retroperitoneo a los siete meses con 3.5% de mortalidad por cáncer, concluyendo que la vigilancia puede dificultar el seguimiento de los pacientes que no asisten con regularidad a la consulta. Jewett también reportó recurrencia de 28.2% en los primeros dos años, con sólo 0.6% de mortalidad, recomendando la vigilancia estrecha.

Los demás pacientes de nuestra serie (n = 21) que se encontraban en estadios avanzados (= II) fueron llevados a quimioterapia terapéutica y 57% (n = 12) necesitaron tumorectomía, encontrándose en la pieza de patología teratoma en 41.6% (n = 5), necrosis en 41.6% (n = 5) y tumor viable en 16.6% (n = 2), necesitando uno de ellos otro ciclo de quimioterapia de segunda línea.

Para el análisis de sobrevida se utilizó el análisis de Log-rank y las curvas de Kaplan Meier, así como el análisis multivariado de Cox.

Cuando se analiza la relación entre edad (*Figura 3, Cuadro 3*), porcentaje de teratoma en la pieza de orquiectomía radical (*Figura 5, Cuadro 5*) y las manifestaciones clínicas del paciente con la sobrevida, observamos que hay una tendencia que a mayor edad y a mayor porcentaje de teratoma hay más probabilidad de muerte, sin embargo, esta relación no fue estadísticamente significativa (edad p = 9.461; % teratoma p = 0.504). Hecho similar ocurrió con las manifestaciones clínicas, donde hay una marcada tendencia hacia la mortalidad observada en la curva de Kaplan Meier en los pacientes con manifestaciones atípicas (*Figura 4*) pero tampoco fue esta-

dísticamente significativa ($p = 0.139$) (Cuadro 4), hecho atribuible a la poca cantidad de pacientes con manifestaciones atípicas de la enfermedad.

Al comparar los grupos de pacientes en estadio I con el grupo = II (Figura 6, Cuadro 6), se observa mayor mortalidad en aquéllos con estadios avanzados de la enfermedad con cifras hasta de 42.9% a los 21 meses, en comparación con 4% en los de estadio I, siendo estadísticamente significativo ($p = 0.0005$). Por este motivo, se dividieron los grupos por los diferentes estadios encontrando la mayor mortalidad en el estadio IIIA con sobrevida de 25% a los 16 meses y en el estadio IIIC con

sobrevida de 25% a los 11 meses ($p = 0.0000$) (Figura 7, Cuadro 7).

Al agruparse a todos los pacientes y compararse con el tratamiento inicial dado posterior a la orquiectomía radical (Figura 8, Cuadro 8), encontramos que los casos con LDRP y quimioterapia profiláctica no murieron y un paciente en vigilancia (estadio IB) murió de causa desconocida, mientras que los que fueron a quimioterapia terapéutica (asociado a enfermedad avanzada) presentaron una mortalidad progresiva de 38.1% a los 16 meses, 42.9% a los 21 meses y de 47.7% a partir de los 36 meses ($p = 0.0068$), siendo atribuida en tres pacientes (IIC $n = 1$ y IIIA $n = 2$) por toxicidad inherente a la quimioterapia. En estos casos, a los pacientes en estadios clínicos avanzados que reciben quimioterapia terapéutica se les debe individualizar sus esquemas de tratamiento en cuanto a su estado nutricional, talla, peso, función renal y hepática, y ofrecer aquella combinación que tenga menor índice de complicaciones para disminuir, aún más, la tasa de mortalidad.

Por último, al comparar los pacientes que recibieron quimioterapia con aquellos que no la recibieron (Figura 9, Cuadro 9); se plasmó que el grupo que recibió como primera línea CISCA tenían sobrevida de 58.3% a los 48 meses, el grupo de BEP de primera línea tenía sobrevida de 71.3% a los 48 meses y el grupo que recibió ambos esquemas como segunda línea tenían sobrevida de sólo 33% a los 48 meses ($p = 0.04$),

Análisis de sobrevida por estadios separados. Kaplan Meier

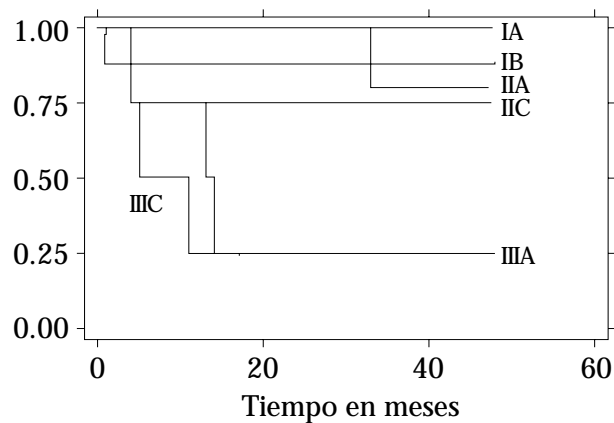


Figura 7. (estadios separados = IA; IB; IIA; IIC; IIIA; IIIC).

Cuadro 7. Comparación de la sobrevida con los diferentes estadios.

Tiempo	Función de sobrevida					
	IA	IB	IIA	IIC	IIIA	IIIC
1	1	0.875	1	0.875	1	1
6	1	0.875	1	0.75	1	0.5
11	1	0.875	1	0.75	0.75	0.25
16	1	0.875	1	0.75	0.25	0.25
21	1	0.875	1	0.75	.	0.25
26	1	0.875	1	0.75	.	0.25
31	1	0.875	1	0.75	.	0.25
36	1	0.875	0.8	0.75	.	0.25
41	1	0.875	0.8	0.75	.	0.25
46	1	0.875	0.8	0.75	.	0.25
51

Prueba de Log-rank para la función de sobrevida por diferentes estadios $p = 0.0000$.

Análisis de sobrevida por tratamientos. Kaplan Meier

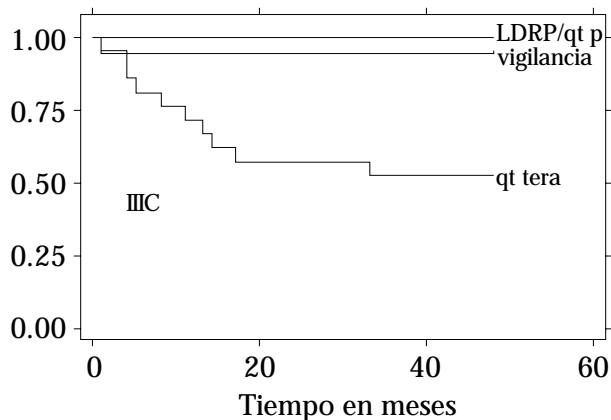


Figura 8. (tratados 1 = LDRP; tratados 2 = qt prof; tratados 3 = vigilancia; tratados 4 = qt terap).

Cuadro 8. Comparación con diferentes tratamientos.

Tiempo	Función de sobrevida			
	LDRP	Qt prof	vigilancia	Qt terap
1	1	1	0.9444	0.9524
6	1	1	0.9444	0.8095
11	1	1	0.9444	0.7143
16	1	1	0.9444	0.619
21	1	1	0.9444	0.5714
26	1	1	0.9444	0.5714
31	1	1	0.9444	0.5714
36	1	1	0.9444	0.5238
41	1	1	0.9444	0.5238
46	1	1	0.9444	0.5238
51

Prueba de Log-rank para la función de sobrevida por diferentes tratamientos $p = 0.0068$.

dato atribuible a la agresividad del tumor en estadios avanzados.

Otro dato curioso fue que al aplicar el análisis multivariado de Cox, con todas las variables que fueron estadísticamente significativas con la prueba de Log-rank (estadio clínico, estadio dicotomizado en IA-IB y IIA-IIC y mayores, alternativa de tratamiento posterior a la orquiectomía radical y las diferentes líneas y esquemas de tratamiento), ninguna tuvo significancia estadística con la prueba de Wald, esto puede atribuirse al tamaño de la muestra.

CONCLUSIONES

En este estudio se puede concluir que los pacientes con cáncer de testículo que tienen algún componente de teratoma en la pieza de orquiectomía radical en estadio I pueden ser seguidos con confianza sólo con vigilancia estrecha siempre que acudan con regularidad a su seguimiento.

Análisis de sobrevida por esquemas de quimioterapia. Kaplan Meier

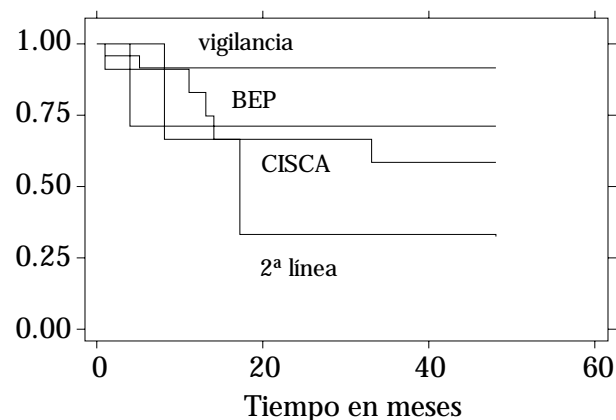


Figura 9. (qt 0 = nada; qt 1 = CISCA; qt 2 = BEP; qt 3 = ambas).

Cuadro 9. Comparación con los diferentes esquemas de quimioterapia.

Tiempo	Función de sobrevida			
	No Q	CISCA	BEP	Ambas
1	0.96	0.9167	1	1
6	0.92	0.9167	0.7143	1
11	0.92	0.8333	0.7143	0.6667
16	0.92	0.6667	0.7143	0.6667
21	0.92	0.6667	0.7143	0.3333
26	0.92	0.6667	0.7143	0.3333
31	0.92	0.6667	0.7143	0.3333
36	0.92	0.5833	0.7143	0.3333
41	0.92	0.5833	0.7143	0.3333
46	0.92	0.5833	0.7143	0.3333
51

Prueba de Log-rank para la función de sobrevida por esquemas de quimioterapia $p = 0.044$.

Aquellos que no acudan a su seguimiento tienen otras alternativas de tratamiento como la LDRP y la quimioterapia profiláctica, que no dan complicaciones. El teratoma en estadio I tiene un comportamiento más benigno, al no tener recurrencias. Los estadios avanzados tienen mayor riesgo de muerte.

La edad, porcentaje de teratoma y las manifestaciones clínicas del paciente no tienen relación con riesgo de muerte.

REFERENCIAS

- Walsh. Campbell's Urology. 8th ed. Ed. Saunders; 2002.
- Hamdy, Baster, Neal, Catalona. Management of Urologic Malignancies. *Churchill Livingstone* 2002.
- Carroll P. *Urol Clin North Am* 1998; 25(3).
- Ross K. Prepuberal testis tumor. *Reviews in Urology* 2004; 6(1): 11-8.
- Ulbright. Gonadal Teratomas: A review and speculation. *Advances in Anatomic Pathology* 2004; 11(1): 10-23.
- Shukla, Woodard, Carr, Huff, Canning, Zderic, Kolon, Snyder. Experience with testis sparing surgery for testicular teratoma. *J Urol* 2004; 171: 161-3.
- Beck, Foster, Bihrlé, Ulbright, Koch, Wahle, Einhorn, Donohue. Teratoma in the orchiectomy specimen and volume of metastasis are predictors of retroperitoneal teratoma in post-chemotherapy nonseminomatous testis cancer. *J Urol* 2002; 168: 1402-4.
- Porcaro, Antonioli, Martignoni, Brunelli, Curti. Adult primary teratoma of the testis: Report on 5 cases in clinical stage I disease. *International Urology and Nephrology* 2001; 33(4): 657-9.
- Axel H. Clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: Surgery or watchful waiting, still an issue? *Current Opinion in Urology* 2002; 12: 427-30.
- Nicolai, Pizzocaro. A surveillance study of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: 10 year followup. *J Urol* 1995; 154(3): 1045-9.
- Hollins, Thomas, Lanigan, Dahar, Jodrell, Kaye, Kirk. Retroperitoneal surgery: Its wider role in the management of malignant teratoma. *British J Urol* 1996; 77(4): 571-6.
- Sharir, Jewett, Sturgeon, Moore, Warde, Catton, Gospodarowicz. Progression detection of stage I nonseminomatous testis cancer on surveillance: Implications for the followup protocol. *J Urol* 1999; 161: 472-6.
- Heidenreich, Judd, David, Mostofi, Engelmann. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in mature teratoma of the testis. *J Urol* 1997; 157(1): 160-3.
- Rabbani, Farivar-Mohseni, Leon, Motzer, Bosl, Sheinfeld. Clinical outcome after retroperitoneal lymphadenectomy of patients with pure testicular teratoma. *Urology* 2003; 62(6): 1092-6.
- Comiter, Kibel, Richie, Nucci, Renshaw. Postic features of teratomas with malignant transformation: A clinicopathological study of 21 cases. *J Urol* 1998; 159(3): 859-63.
- Chang, Sheinfeld. Clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: Treatment options. *Aua Updates Series*. Vol XX. 2001.
- Hernández, Calderón. Infiltración vascular y carcinoma embrionario como factores pronósticos en cáncer de testículo no seminomatoso. Experiencia en el Hospital General Dr. Manuel Gea González. *Rev Mex Urol* 2001; 61(1): 16-20.
- Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de México. 2000.
- De Riese, Albers, Walker, Ulbright, Crabtree, Reister, Foster, Donohue. Predictive parameters of biologic behavior of early stage nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Cancer* 1994; 74: 1335.
- Albers, Ulbright, Albers, Miller, Orazi, Crabtree, Baniel, Reister, Sidner, Foster, Donohue. Tumor proliferative activity is predictive of pathological stage in clinical stage. A nonseminomatous testicular germ cell tumors. *J Urol* 1996; 155: 579-86.
- Simmonds, Lee, Theaker, Tung, Smart, Mead. Primary pure teratoma of the testis. *J Urol* 1996; 155(3): 939-42.