



Manejo de los tumores germinales no seminomatosos en estadio I: análisis comparativo

Hernández-Castellanos V, Camarena-Reynoso HR, Vázquez-Ortega L, Mata MP, Leos-Acosta C, Morales-Montor JG, Pacheco-Gahbler C, Calderón-Ferro F.



■ RESUMEN

Objetivo: Valorar la evolución de los pacientes con tumores no seminomatosos en estadio I de acuerdo con el tratamiento.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal analítico. Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de neoplasia testicular tratados en la institución de los autores entre enero de 1989 y octubre de 2008. Se analizaron múltiples variables mediante estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión. El análisis del periodo libre de enfermedad se determinó con curvas de Kaplan-Meier y log rank. Para el análisis categórico de recurrencia se utilizó la X² y el multivariado de Cox.

Resultados: Se identificó a 189 pacientes con tumores germinales, de los cuales 104 (55%) se refirieron como no seminomatosos. De éstos, 50 (48%) se encontraron en estadio I, 19 (38%) en estadio Ia, 15 (30%) en estadio Ib y 16 (32%) en estadio Is. Se reconoció una tendencia en cuanto al periodo libre de enfermedad: fue menor para el estadio Ib (45%) a cinco años ($p = 0.10$). En cuanto a los factores de riesgo considerados se observó una recurrencia con carcinoembrionario $> 50\%$ ($p = 0.001$), con un periodo libre de enfermedad de 13% a cinco años ($p = 0.0001$). Para la invasión linfovascular la recurrencia fue de 84% ($p = 0.005$), con un periodo libre de enfermedad

■ ABSTRACT

Objective: To evaluate stage I nonseminomatous tumor progression in patients in relation to treatment.

Materials and methods: An analytical cross-sectional study was carried out. Case records of patients diagnosed with testicular neoplasia who were treated in the authors' institution between January 1989 and October 2008 were reviewed. Multiple variables were analyzed using descriptive statistics and measures of central tendency and dispersion. Disease-free period was analyzed using Kaplan-Meier curves and logrank test. Multivariate Cox analysis and chi-square test were used for categorical recurrence analysis.

Results: A total of 189 patients with germ cell tumors were identified, 104 of whom (55%) presented with nonseminomatous tumors. Fifty of those patients (48%) were in stage I, 19 (38%) in stage Ia, 15 (30%) in stage Ib and 16 (32%) in stage in situ. Disease-free period tended to be lower in stage Ib patients (45% of patients at 5 years; $P = 0.10$). In relation to risk factors, there was recurrence in patients with a tumor volume percentage of embryonal cell carcinoma $> 50\%$ ($P = 0.001$) and 13% of patients were disease-free at 5 years ($P = 0.0001$). There was recurrence in 84% of patients with lymphovascular invasion ($P = 0.005$) and 51% of patients were disease-free at 5 years ($P = 0.01$). Twenty-eight percent of patients with immature teratoma were disease-free at 5 years ($P = 0.04$). Regarding treatment, there was

Divisiones de Urología e Investigación.

Correspondencia: Dr. Víctor Hernández Castellanos. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Secretaría de Salud. Calzada de

Tlalpan 4800. Col Sección XVI. Delegación Tlalpan C.P. 14000, México, D. F. Teléfono: 40-00-30-44. Celular: 044-55-39-99-93-19. Correo electrónico: vahmed@yahoo.com

de 51% a cinco años ($p = 0.01$). De manera independiente, el teratoma inmaduro presenta un periodo libre de enfermedad de 28% a cinco años ($p = 0.04$). Respecto del tratamiento, la recurrencia para los pacientes en vigilancia fue de 29.01% vs 12.5% de la quimioterapia ($p = 0.17$), con tendencia significativa en cuanto al periodo libre de enfermedad (65% vs 90% a cinco años; $p = 0.29$).

Conclusiones: Los pacientes sometidos a vigilancia muestran una tendencia estadística a recurrir ($p = 0.17$), con un periodo libre de enfermedad a cinco años de sólo 65%. Asimismo, se demostró que los factores de riesgo como el carcinoembrionario > 50% y la invasión linfovascular fueron estadísticamente significativos para predecir recurrencia, juntos o como factores independientes.

Palabras clave: tumores germinales, tumores no seminomatosos, estadio I, México.

recurrence in 29.01% of patients treated with surveillance vs. 12.5% of patients receiving chemotherapy ($P = 0.17$). Disease-free period was not statistically significant (65% for patients treated with surveillance vs 90% for patients receiving chemotherapy at 5 years; $P = 0.29$).

Conclusions: *Recurrence in patients treated with surveillance was not statistically significant ($P = 0.17$) with a disease-free period at 5 years in only 65% of patients. The risk factors of embryonal cell carcinoma >50% and lymphovascular invasion were statistically significant for predicting recurrence, whether together or as independent factors.*

Key words: *germ cell tumors, nonseminomatous tumors, stage I, Mexico.*



■ INTRODUCCIÓN

El cáncer de testículo representa el 1% de todas las neoplasias en varones; sin embargo, es la tumoración maligna más común en varones de 15 a 45 años.¹ Esta anomalía corresponde a 1% y 1.5% de las neoplasias en el varón y 5% de los tumores urológicos. En México, el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas del año 2000 consignó 917 casos, lo cual equivale a 1.9 casos por región/habitante y a 1% de todos los cánceres reportados. En el grupo de edad de 15 a 45 años, es la primera causa de cáncer con 700 casos, es decir, 2.9 casos por región/habitante por 100,000.²⁻⁴ En 10 años (1984-1994), el registro hospitalario del Instituto Nacional de Cancerología identificó 748 casos, lo cual la convierte en la neoplasia genital en varones más atendida.⁵

El estadio clínico representa la piedra angular para determinar el tratamiento del cáncer de testículo. La clasificación actual se basa en el TNM 2002 de la UICC (International Union Against Cancer)⁶ y, de manera adicional, se clasifica de acuerdo con el IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group). Con este sistema se establece el estadio clínico y el pronóstico, ya que utiliza la estirpe histológica, localización del tumor primario, localización de las metástasis y marcadores tumorales.⁷ De acuerdo con el Registro Europeo de Cáncer, hasta 90% de los pacientes se presenta en estadios tempranos (TNM, I – IIB). La mayoría de los individuos con cáncer testicular (61 – 78%) se diagnostica en estadio clínico I confinado al testículo, con normalización de los marcadores luego de la orquiectomía.^{8,9}

De los sujetos con estadio clínico I se espera la remisión en el 100% de los casos.^{10,11} Los tumores germinales no seminomatosos (NSGST) se pueden dividir en mixtos (con componente seminomatoso), carcinoembrionarios (puro en 3% a 4% y presente en 40% de los NSGST), teratomas (5% a 10%), coriocarcinomas (1%) y mixtos (60%).^{12,13} La vigilancia luego de la orquiectomía en pacientes con estadio I con NSGST revela una tasa de recurrencia de 28% con una media de tiempo hasta la recurrencia de cuatro a 13 meses. Alrededor del 60% de las recurrencias se encuentra en el retroperitoneo, 25% en pulmones y el 10% muestra tan sólo marcadores elevados.¹⁴ El objetivo principal en el tratamiento adyuvante de los pacientes en estadio I de los NSGST es adaptar el tratamiento al 28% de los individuos que tienen enfermedad metastásica oculta.¹⁴ La vigilancia sin valoración de los factores de riesgo acaba en el tratamiento de las recurrencias en alrededor de un tercio de los enfermos con múltiples ciclos de quimioterapia, así como en la resección de masas residuales. La quimioterapia adyuvante en los NSGST estadio I, sin valoración de los factores de riesgo, representa un sobretratamiento en 70% de los pacientes. De ahí la importancia de valorar los factores de riesgo para identificar a las personas con riesgo elevado de enfermedad metastásica oculta.¹⁴ El Consejo de investigación médica ha realizado estudios para identificar los factores de riesgo de recurrencia en los NSGST estadio I; se han demostrado cuatro factores pronósticos de recurrencia: invasión vascular, invasión linfática, presencia de carcinoma embrionario y ausencia

de tumor del saco de Yolk. Estudios prospectivos basados en estos criterios revelan que la presencia de al menos tres de estos cuatro factores es indicativa de recurrencia en un 48% de los casos.^{14,15}

La invasión vascular fue el hallazgo predominante y de mayor importancia. En estudios multivariados se reconocieron tres factores: invasión vascular, tasa de proliferación mediante inmunotinción con MIB-I (> 70% de la células tumorales) y porcentaje de carcinoma embrionario (> 50% como componente del tumor primario). La combinación de estos tres factores fue predictiva de metástasis ocultas en 64% de los casos. En contraste, los pacientes sin invasión vascular y una tasa baja de proliferación con MIB (< 70%) sólo tienen 13% de probabilidades de desarrollar metástasis. En concordancia con estas combinaciones pronósticas, se han adaptado medidas terapéuticas de acuerdo con el grupo de riesgo y se han notificado tasas de recurrencias en grupos de alto riesgo tratados con quimioterapia del 0%. Los estudios realizados en el M.D. Anderson Cancer Center y en Toulouse, concluyeron que para definir un grupo de alto riesgo debería existir al menos una combinación de la invasión vascular con carcinoma embrionario.¹⁶⁻²⁵ La tasa de recurrencia en pacientes en observación con invasión linfática/vascular es del 48% y sin invasión linfática/vascular del 14%-22 %; estos son los factores pronósticos más importantes. La tasa de proliferación y el porcentaje de carcinoma embrionario también son factores pronósticos, pero no contribuyen en forma independiente, a menos que se agreguen a la invasión linfática/vascular.²⁶

El MIB-I de inmunohistoquímica fue un factor predictivo promisorio. El carcinoma embrionario en el tumor primario y los estadios patológicos altos tuvieron efectos intermedios. Hasta ahora, los modelos han incluido la invasión vascular y el carcinoma embrionario y uno o dos factores más débiles. Ninguna de las publicaciones de los tratamientos adaptados al riesgo ha valorado el MIB-I.²⁷

En suma, se han identificado los factores de riesgo para definir a los grupos de bajo y alto riesgo con una tasa de recurrencia de 13% y 64%, respectivamente. Estos factores han llevado a idear esquemas terapéuticos de acuerdo con el riesgo establecido: vigilancia para los pacientes de bajo riesgo y quimioterapia para los sujetos de alto riesgo.

■ OBJETIVO

Comparar la evolución de los pacientes con tumores testiculares no seminomatosos en estadio I tratados con quimioterapia o vigilancia.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal analítico. Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de

neoplasia testicular tratados en la institución de los autores (Hospital Dr. Manuel Gea González) de enero de 1989 a octubre de 2008. Se incluyó a los pacientes con resultado histopatológico corroborado de tumor germinal no seminomatoso estadio I según el TNM 2002, con expediente y seguimiento completos, y se excluyó a los individuos con otras neoplasias, así como a los enfermos con expediente y seguimiento incompletos. El estadio se determinó en la institución con base en los hallazgos histopatológicos, radiografía de tórax, marcadores tumorales posorquiectomía y tomografía abdominopélvica.

Todos los pacientes analizados en este estudio se sometieron a orquiectomía. Los sujetos con indicación de quimioterapia recibieron 2 ciclos de BEP (bleomicina, etopósido y platino) por parte del servicio de oncología médica. El seguimiento y la evolución se efectuaron en su totalidad en el servicio del hospital. Las revisiones regulares consistieron en exploración física, radiografía de tórax y marcadores tumorales. Durante el primer año se revisó a los pacientes cada mes con TAC trimestral. El segundo año tuvieron revisión bimensual y TAC cada cuatro meses. El tercer año se atendieron con revisión trimestral y TAC semestral. El cuarto y quinto años tuvieron revisión y TAC semestrales y los años subsecuentes revisión y TAC anuales.

Se analizaron los resultados de las siguientes variables: edad, testículo afectado, estadio TNM, invasión linfovascular, porcentaje de carcinoma embrionario, presencia de senos endodérmicos, estirpe histológica, grupo pronóstico (IGCCCG), tratamiento y tiempo de seguimiento, que se correlacionaron con recurrencia y periodo libre de enfermedad.

El periodo libre de enfermedad se definió como el intervalo desde la fecha de la orquiectomía hasta la recurrencia (evento) documentada de la enfermedad.

Se realizó un análisis con estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión. El análisis del periodo libre de enfermedad se determinó con curvas de Kaplan-Meier y log rank. Para el análisis categórico de recurrencia se utilizó la X² y el multivariado de Cox; se consideró significativa una $p \pm 0.05$. La tasa de error tipo I se controló a 5%. Los cálculos estadísticos se realizaron mediante el paquete de software Stata/SE Ver 9.1 para Windows, Stata Corp LP.

■ RESULTADOS

Se identificó a 319 pacientes con diagnóstico de neoplasia testicular, de los cuales se incluyó en el estudio a 196 porque contaban con expediente y seguimiento completos. De ese total, 189 correspondían a tumores germinales y 104 (55%) se determinaron como no seminomatosos. De estos 104 pacientes, 50 (48%) se encontraban en estadio I. Por lo tanto, la muestra final se

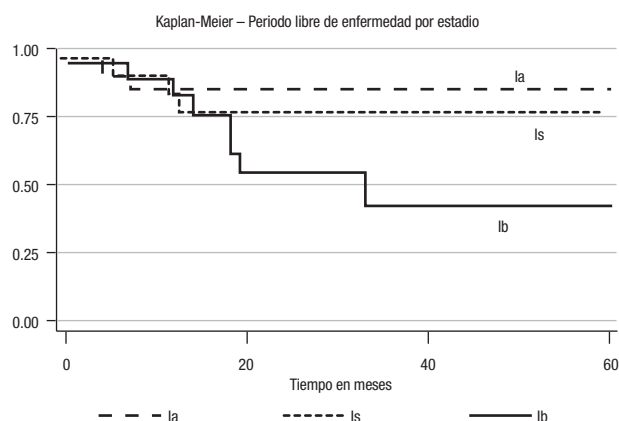


Imagen 1. Curva del periodo libre de enfermedad por estadio sin considerar el grupo de tratamiento.

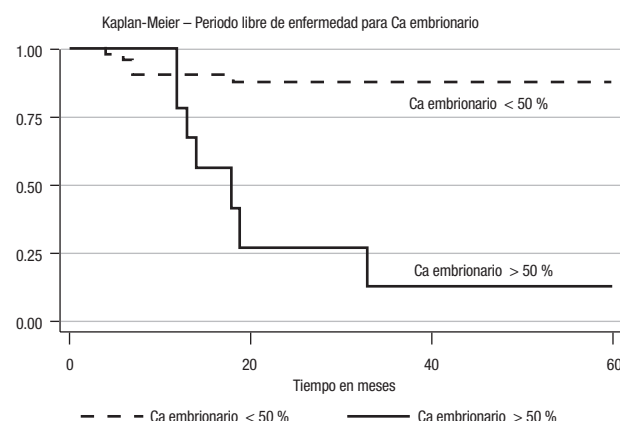


Imagen 2. Curva del periodo libre de enfermedad con o sin carcinoma embrionario > o < 50%.

conformó con 50 pacientes: 19 (38%) con estadio Ia, 15 (30%) con estadio Ib y 16 (32%) con estadio Is. La media de edad al momento del diagnóstico fue de 25 años. Un total de 17 pacientes (34%) mostró afectación del testículo derecho, 32 (64%) del testículo izquierdo y 1 (2%) fue bilateral.

Todos los pacientes se clasificaron en el grupo pronóstico de bajo riesgo de la IGCCCG. En cuanto a los datos histológicos: 13 (26%) tenían un componente seminomatoso, 11 (22%) eran coriocarcinomas, 23 (46%) representaban carcinoma embrionario, 10 (20%) correspondían a senos endodérmicos y 33 (66%) a teratomas; de estos últimos, 19 (57%) eran maduros, 10 (30%) inmaduros y 4 (12%) mixtos; asimismo, 15 (30%) de los tumores tenían más de una estirpe histológica. Al valorar los factores de riesgo para recurrencia se encontró invasión vascular en 24 (48%), carcinoma embrionario > 50% en 10 (20%) y el factor protector de senos endodérmicos en 10 (20%). Respecto del tratamiento, 32% (16) recibió quimioterapia, mientras que el 68% (34) se mantuvo bajo vigilancia. Se identificó recurrencia en el 24% (12) de los pacientes, que se presentó en un tiempo medio de 13.5 meses. La mortalidad fue de 4% (dos pacientes).

En el análisis estadístico se perfiló una tendencia en cuanto al periodo libre de enfermedad; la menor correspondió al estadio Ib (45%) a cinco años ($p = 0.10$) (**Imagen 1**). En cuanto a los factores de riesgo considerados, se observó recurrencia con carcinoembrionario > 50% del 60% ($p = 0.001$) con un periodo libre de enfermedad de 13% a cinco años ($p = 0.0001$). Para la invasión linfovascular, la recurrencia fue de 84% ($p = 0.005$), con un periodo libre de enfermedad de 51% a cinco años ($p = 0.01$). En cuanto a las estirpes histológicas, se advirtió una diferencia estadística en el caso del teratoma: 28%

a cinco años ($p = 0.04$) para el inmaduro (**Imágenes 2, 3 y 4**). No hubo diferencia estadística para el periodo libre de enfermedad para senos endodérmicos, coriocarcinoma ni tumoraciones con o sin seminoma. Respecto del tratamiento, la recurrencia para los pacientes en vigilancia fue del 29.01%, en comparación con 12.5% del grupo sometido a quimioterapia ($p = 0.17$), con tendencia significativa en cuanto al periodo libre de enfermedad (65 vs 90% a cinco años; $p = 0.29$) (**Imagen 5**).

En el análisis multivariado de Cox se observó un riesgo relativo para recurrencia de los pacientes con invasión linfovascular de 1.7 (IC 95%, 0.86–20.0) ($p = 0.76$) y para carcinoembrionario > 50% de 1.7 (IC 95%, 0.9–3.8; $p = 0.08$).

■ DISCUSIÓN

El manejo de los tumores estadio I germinales no seminomatosos después de la orquiectomía radical puede consistir en vigilancia, quimioterapia o aun linfadenectomía. Dada la posibilidad hasta de 28% de recurrencia informada en las publicaciones internacionales¹⁴ y 24% en la institución de los autores, se han investigado factores de riesgo para recurrencia que modifiquen el tratamiento, de tal manera que los pacientes con alto riesgo se sometan a quimioterapia temprana. En este estudio se observó que el estadio con mayor recurrencia fue el Ib, puesto que muchos de éstos se vigilaron a pesar de que presentaban invasión linfovascular, no así el estadio Is que recibió quimioterapia. Se demostró así que los individuos sometidos a vigilancia tienen una tendencia estadística a recurrir ($p = 0.17$) con un periodo libre de enfermedad a cinco años de sólo 65%. Asimismo, se probó que los factores de riesgo como el carcinoembrionario > 50% y la invasión linfovascular

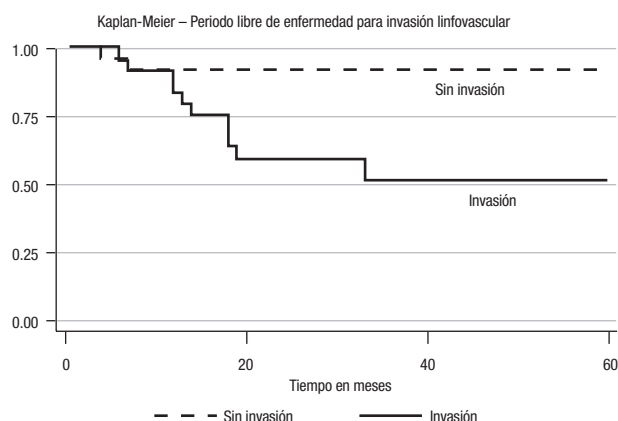


Imagen 3. Curva del periodo libre de enfermedad con o sin invasión vascular.

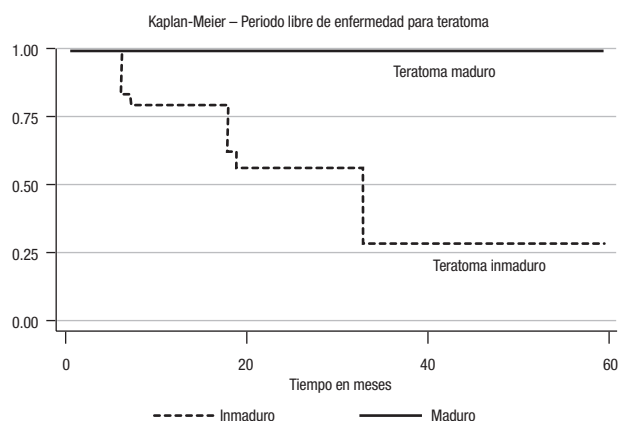


Imagen 4. Curva del periodo libre de enfermedad con teratoma maduro e inmaduro.

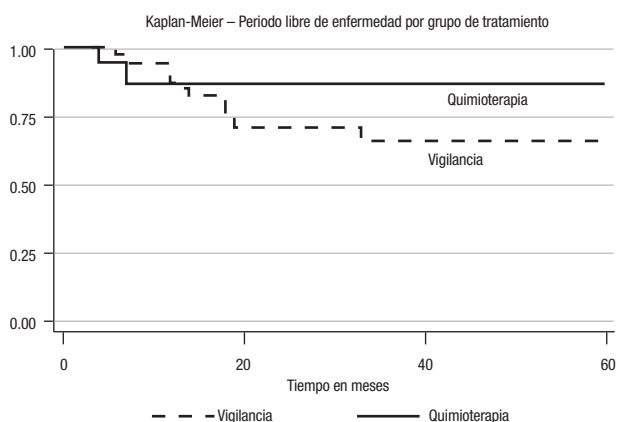


Imagen 5. Curva del periodo libre de enfermedad por grupo de tratamiento.

fueron estadísticamente significativos para predecir recurrencia, juntos o como factores independientes. El otro factor que se comenta en la bibliografía, la tasa de proliferación, no se valoró por falta de inmunohistoquímica en la institución de los autores y porque no ha demostrado tener un peso importante como predictor. La ausencia de senos endodérmicos en esta institución no tuvo influencia en la predicción de recurrencia. El teratoma inmaduro, a pesar de que no se consideró un factor de riesgo para recurrencia, en este protocolo sí mostró una diferencia estadísticamente significativa en relación con las otras variantes.

CONCLUSIONES

No se recomienda la vigilancia en pacientes estadio I con carcinoembrionario > 50% y/o invasión linfovascular. De igual modo, se propone la linfadenectomía retroperitoneal en los sujetos con teratoma inmaduro. Es importante realizar estos mismos protocolos en diferentes centros a nivel nacional para establecer guías propias de manejo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown LM, Pottern LM, Hoover RN, Devesa SS, et al. Testicular cancer in the United States: trends in incidence and mortality. *Int J Epidemiol* 1986; 15: 164-170.
2. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de México. 2000.
3. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de México. 2001.
4. Viveros Contreras. Cáncer de testículo. *Rev Med Hosp Gen Mex* 1998; 65:1.
5. Mohar A. Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Salud Pública de México* 39:253-258.
6. Sobin LH, Wittekind Ch, editors. UICC: TNM classification of malignant tumors. 6th ed. Wiley-Liss, 2002.
7. 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; 15:594-603.
8. Powles TB, Bhardwa J, Shamash J, Mandalia S, Oliver T. The changing presentation of germ cell tumours of the testis between 1983 and 2002. *BJU Int* 2005; 25: 1197-2000.
9. Sonneveld DJ, Hoekstra HJ, van der Graaf WT, Sluiter WJ, Schraaffordt Koops H, Sleijfer DT. The changing distribution of stage in nonseminomatous testicular germ cell tumours from 1997 to 1996. *BJU Int* 1999; 84:68-74.
10. Schmoll HJ, Souchon R, Krega S, et al. European Germ Cell Cancer Consensus Group. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004; 15:1377-99.
11. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on testicular cancer. *Eur Urol* 2005; 48:885-94.
12. National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology testicular cancer, 2007.
13. Richie JP. Neoplasms of the testis. In: Walsh PC, et al. *Campbell's urology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Elsevier. 2007. 893-935.
14. Abers P. Management of stage I testis cancer. *Eur Urol* 2007 51:34-44.
15. Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol* 1992;10:1762-8.
16. Albers P, Siener R, Krega S, et al. One course of adjuvant PEB chemotherapy versus retroperitoneal lymph node dissection in patients with stage I non-seminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the German Prospective Multicenter Trial (Association of Urological Oncology [AUO]/German Testicular Cancer. *J Clin Oncol* 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings part 1 2006; 24(18):4512.
17. Pont J, Albrecht W, Postner G, Sellner F, Angel K, Holt W. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 1996; 14:441-8.

18. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 1996; 14:1106-13.
19. Klepp O, Dahl O, Flodgren P, et al. Risk-adapted treatment of clinical stage I non-seminoma testis cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33:1038-44.
20. Ondrus D, Matoska J, Belan V, Kausitz J, Goncalves F, Hornak M. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors: rationale for different risk-adapted treatment. *Eur Urol* 1998; 33: 562-6.
21. Böhlen D, Burkhard FC, Mills R, Sonntag RW, Studer UE. Fertility and sexual function following orchiectomy and 2 cycles of chemotherapy for stage I high risk nonseminomatous germ cell cancer. *J Urol* 2001; 165: 441-4.
22. Maroto P, Garcia del Muro X, Aparicio J, et al. Multicentre risk-adapted management for stage I non-seminomatous germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005; 16:1915-20.
23. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Albers P, Habbema JD. Predictors of occult metastasis in clinical stage I nonseminoma: a systematic review. *J Clin Oncol* 2003;21:4092-9.
24. Amato RJ, Ro JY, Ayala AG, Swanson DA. Risk-adapted treatment for patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor of the testis. *Urology* 2004;63: 144-8.
25. Chevreau C, Mazerolles C, Soulié M, et al. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. *Eur Urol* 2004;46:209-15.
26. Susanne Frege, Jorg Bayer, et al. Review-Testis Cancer. European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer (EGCCCG): Part I. *Eur Urol* 2008; 53: 478-496.
27. Vergouwe Y. Predictors of occult metastasis in clinical stage I nonseminoma: a systematic review. *J Clin Oncol* 2003; 21(22):4092-4099.