

# TRABAJO FIN DE GRADO



## UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

### GRADO DE MEDICINA

Facultad de Ciencias de la Salud

## **Tumores de células germinales del testículo: un análisis descriptivo y de supervivencia**

Autora: Pérez Salvador, María de los Ángeles

Director: González Billalabeitia, Enrique

Murcia, 25 mayo de 2022







TRABAJO FIN DE GRADO



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

GRADO DE MEDICINA

Facultad de Ciencias de la Salud

Tumores de células germinales del testículo: un análisis descriptivo y de  
supervivencia

Autora: Pérez Salvador, María de los Ángeles

Director: González Billalabeitia, Enrique

Murcia, 25 mayo de 2022



# TRABAJO FIN DE GRADO



**UCAM**  
UNIVERSIDAD CATÓLICA  
SAN ANTONIO

## DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DE LA ALUMNA	
Apellidos: Pérez Salvador	Nombre: María de los Ángeles
DNI: 45120686E	Grado de Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud	
Título del trabajo: <b>Tumores de células germinales del testículo: un análisis descriptivo y de supervivencia</b>	

El Dr Enrique González Billalabeitia tutor del trabajo reseñado arriba, acredita su idoneidad y otorgo el V. ° B. ° a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 25 de Mayo de 2022

Fdo.:





## **AGRADECIMIENTOS**

*Al Dr Enrique González Billalabeitia, del Departamento de Oncología Médica del Hospital Universitario 12 de Octubre, por su continuo apoyo y asesoramiento.*

*A los Drs. Jacobo Díaz Portillo y Juan Gabriel Pérez de Miguel, de los Servicios de Análisis Clínicos y ESAD del Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INGESA) de Ceuta, respectivamente, por su asesoramiento en el apartado estadístico.*



## ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABREVIATURAS.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIONES.....	23
TABLAS Y FIGURAS.....	25
BIBLIOGRAFÍA.....	33



## RESUMEN

**Introducción:** los tumores germinales suponen el 95% de todos los cánceres del testículo, siendo el diagnóstico de cáncer más frecuente en varones entre 15 y 35 años y con una supervivencia global superior al 90%.

**Material y métodos:** a partir de 343 casos anonimizados, se realiza un estudio descriptivo y un análisis de supervivencia. Se utilizaron los programas MS Excel e IBM SPSS empleando estadísticos descriptivos y Kaplan Meier para el estudio de la supervivencia. Los objetivos fueron realizar un análisis descriptivo de los casos y un análisis de supervivencia en base a las variables de mayor relevancia clínica.

**Resultados:** la edad media al diagnóstico fue de 37,16 años, con una discreta mayoría de no seminomas (58,4%). Un 59,5% se encontraban en Estadio I, por un 40,5% en estadio diseminado. De estos últimos, el 60,4% tenían buen pronóstico. Tras la orquiectomía, las estrategias terapéuticas más frecuentes fueron el seguimiento (34,6%), la quimioterapia en enfermedad avanzada (32,2% y la quimioterapia adyuvante (28,1%). Los regímenes más utilizados fueron el BEP (67,2%) y el CBDCA (23,2%). La recidiva tumoral se presentó en un 15,7% de los casos, mayor en el grupo de los no seminomas (20,1%) y estadio diseminado (26,7%). La supervivencia se acercaba al 100% en estadio localizado (Estadio I) y al 90% en diseminados de buen pronóstico, con una supervivencia superior a 5 años en más del 60% en todos los grupos pronósticos.

**Conclusiones:** las características tumorales al diagnóstico son superponibles a lo descrito en la literatura y la supervivencia es excelente, cercana al 100% en tumores en estadio localizado (Estadio I) y global a 5 años superior al 95%.

**Palabras clave** tumores germinales, cáncer de testículo, estadio, quimioterapia, orquiectomía, clasificación, terapia.



## **ABSTRACT**

**Introduction:** germ cell tumors account for 95% of all testicular cancers, being the most common cancer diagnosis in men between 15 and 35 years of age and with an overall survival rate of over 90%.

**Material and methods:** from 343 anonymized cases, a descriptive study and a survival analysis are carried out. MS Excel and IBM SPSS programs were used using descriptive statistics and Kaplan Meier for the study of survival. The objectives were to perform a descriptive analysis of the cases and a survival analysis based on the most clinically relevant variables.

**Results:** the mean age at diagnosis was 37.16 years, with a slight majority of non-seminomas (58.4%). 59.5% were in Stage I, while 40.5% were in disseminated stage. Of the latter, 60.4% had a good prognosis. After orchiectomy, the most frequent therapeutic strategies were follow-up (34.6%), chemotherapy in advanced disease (32.2%) and adjuvant chemotherapy (28.1%). The most used regimens were BEP (67.2%) and CBDCA (23.2%) Tumor recurrence occurred in 15.7% of cases, higher in the group of non-seminomas (20.1%) and disseminated stage (26.7%). approached 100% in localized stage (Stage I) and 90% in disseminated stage with good prognosis, with a survival of more than 5 years in more than 60% in all prognostic groups.

**Conclusions:** tumor characteristics at diagnosis are superimposable on what is described in the literature and survival is excellent, close to 100% in tumors in a localized stage (Stage I) and overall at 5 years greater than 95%.

**Keywords** germ cell tumors, testicular cancer, stage, chemotherapy, orchiectomy, classification, therapy





## **ABREVIATURAS**

**OMS** Organización Mundial de la Salud

**KIT** (Tyrosine-protein kinase)

**LDH** Lactato-deshidrogenasa

**AFP** Alfa-fetoproteína

**B-HCG** Hormona Beta godanotrofina coriónica

**RNM** Resonancia Nuclear Magnética

**PET** Tomografía por emisión de positrones

**IGCCGC** (International Germ Cell Cancer Collaborative Group Classification)

**PFS** (Progression free survival)

**OS** (Overall survival)

**ESMO** (European Society for Medical Oncology)

**OISS** (Oncology Institute of Southern Switzerland)

**EP** Etopósido y Cisplatino

**BEP** Bleomicina, Etopósido y Cisplatino

**IPFSG** (International Prognostic Factors Study Group)

**TIP** Taxol, Ifosfamida y Cisplatino

**TASPE** Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas

**CBDCA** Carboplatino



## INTRODUCCIÓN

Los tumores germinales representan el 95% de todos los cánceres del testículo, y éstos a su vez suponen el diagnóstico de cáncer más frecuente en varones entre los 15 y los 35 años<sup>1</sup>. Sin embargo, tras este pico de incidencia se convierte en una rareza y, en general sólo supone el 1% del total de los tumores diagnosticados en varones. La incidencia varía con el origen étnico, mucho más alto en países escandinavos y mucho menor en África y Asia<sup>2</sup>. En España, en el año 2020, se diagnosticaron 1093 nuevos casos de tumores del testículo (0.39% de todos los tumores), con una prevalencia a 5 años de 4805 (20.91 por 100.00 habitantes) y una mortalidad de 50 casos (0.04%)<sup>3</sup>.

El pronóstico es muy favorable, sobre todo en países ricos, donde la mortalidad, a pesar de su mayor incidencia, es claramente menor, con un índice de curaciones que se ha incrementado drásticamente desde el 25% de los años 70 al actual 80%, -la tasa de curación más alta entre todos los tumores sólidos-, gracias a la efectividad de la quimioterapia.

La OMS en su revisión<sup>4</sup> de 2016, clasifica los tumores germinales en dos grupos principales: derivados de neoplasia *in situ* y no derivados de neoplasia *in situ*. Los más frecuentes en la época post-puberal de los adolescentes y adultos jóvenes, son aquellos que lo hacen a partir de una neoplasia germinal *in situ* y que, a su vez, pueden ser divididos en seminomas (morfológicamente homogéneos y que representan un 60% de casos, con un pico de incidencia a los 35 años) y no seminomas (heterogéneos y con pico de incidencia a los 25 años). Los no seminomas presentan distintas histologías como carcinoma embrionario (el más frecuente), tumor *yolk sack* o del seno endodérmico, coriocarcinoma o teratoma. Los no seminomas son menos sensibles a las radiaciones y, de presentar metástasis, requerirán probablemente el uso combinado de quimioterapia y cirugía.

Si bien la causa concreta del cáncer de testículo resulta desconocida, sí se han identificado múltiples factores de riesgo potencial, destacando entre ellos la criptorquidia y el riesgo familiar, pues entre el 1 y el 3% de los pacientes tienen historia familiar de cáncer de testículo, lo cual sugiere un componente hereditario<sup>5</sup>. Aunque todavía no están bien establecidos los factores genéticos responsables, se han

observado algunas aberraciones cromosómicas (poliploidización y amplificación del cromosoma 12) relacionadas las familias de genes KIT y RAS, de forma que las mutaciones activadoras del KIT han sido detectadas en el 25% de los seminomas, siendo raras en los no-seminomatosos. También se han observado cambios epigenéticos<sup>6</sup> dinámicos, como el grado de metilación, mucho mayor en los genomas de las neoplasias in situ y los seminomas que en los no-seminomas.

La neoplasia de células germinales in situ es habitualmente asintomática y detectada de forma accidental en hombres con historia de criptorquidia, problemas de infertilidad o ambos durante una biopsia testicular. De existir síntomas, la gran mayoría debuta con un paciente que se palpa un bulto en el testículo (indoloro salvo complicaciones como orquiepididimitis o sangrado). En casos mucho más raros, estos tumores pueden ocasionar ginecomastia por el aumento de la  $\beta$ -HCG. El estudio debe completarse con algunas pruebas complementarias como: analítica general, determinación de marcadores tumorales incluyendo LDH, alfa\_fetoproteína (AFP) y  $\beta$ -hCG (la  $\beta$ -HCG puede estar elevada en cualquier tipo de tumor de testículo, mientras que la AFP sólo aumenta en los tumores no seminomatosos), ecografía del testículo, TAC de tórax, abdomen y pelvis (imprescindible para una correcta estadificación), y, en sospecha de enfermedad metastásica, resonancia nuclear magnética (RNM) cerebral, gammagrafía ósea o PET.

El 75% de todos los tumores germinales (80% de seminomas y 60% de no-seminomas) se detectan en estadio I<sup>7</sup>. La orquiectomía por sí sola cura el 80% de los seminomas y el 70% de los no-seminomas, y el estándar terapéutico tras la cirugía ha ido derivando hacia la vigilancia activa como opción preferida en las guías clínicas. La predicción del riesgo de recidiva se basa principalmente en la histología, con un 30% de riesgo en los no-seminomas. Entre éstos, la presencia o no de invasión linfovascular<sup>8,11</sup> es el único factor validado mediante análisis multivariante, mientras que, en los seminomas, un tamaño tumoral superior a los 4 cms muestra correlación positiva con el riesgo de recidiva. Sin embargo, los estudios de impacto de la presencia de carcinoma embrionario puro o la invasión de la *rete testis* han resultado, de momento, inconsistentes. A pesar de la vigilancia, un 40% de los no-seminomas con invasión vascular presentarán recidiva tras la orquiectomía si no se realiza tratamiento adyuvante, siendo la recaída de buen pronóstico la mayoría de situaciones. Debido a la ausencia de beneficio en supervivencia de esta estrategia, se recomienda individualizar el tratamiento. Existe heterogeneidad en el manejo de esta patología, existiendo preferencia en algunos grupos por el tratamiento adyuvante o por el seguimiento

estrecho. Ambas estrategias tienen sus riesgos y beneficios y es necesario individualizar y hacer participe al paciente en la toma de decisiones a este respecto.

Dos son los grandes hitos en el manejo de estos tumores: la introducción en los 70 del cisplatino (la tasa de curaciones pasó del 25% a más del 80% combinando este régimen con cirugía) y desarrollo de la clasificación internacional de tumores germinales diseminados, la IGCCGC (*International Germ Cell Cancer Collaborative Group Classification*), el cual desarrolla un esquema universal de estratificación de pacientes en tres grupos pronósticos -bueno, intermedio y pobre- en función de la histología, localización primaria del tumor, localización de las metástasis y elevación de marcadores tumorales en suero ( $\beta$ HCG, AFP y LDH)<sup>9</sup>. En abril de 2021, el *Oncology Institute of Southern Switzerland* junto a investigadores del IGCCCG Update Consortium publican una actualización<sup>10</sup> de esta clasificación en la que se incluyen una mayor edad y la presencia de metástasis pulmonares como factores adicionales de pronóstico adverso y utiliza como punto de corte único para la LDH un valor de 2,5 superior a la normalidad.

El estudio reunió datos de 9.728 pacientes con tumores no seminomatosos metastásicos tratados con quimioterapia de primera línea basada en cisplatino y etopósido entre 1990 y 2013 en 30 instituciones o grupos de colaboración en Europa, Norteamérica y Australia, y su principal objetivo era establecer la supervivencia libre de progresión (PFS) y la supervivencia global (OS). De forma adicional, se desarrolló un nuevo modelo pronóstico para la PFS en 3543 pacientes con información completa sobre variables potencialmente relevantes, validando posteriormente los resultados. En comparación con la publicación original del IGCCCG, la PFS a 5 años resultaba similar (89% versus 90%), pero la OS a 5 años se incrementaba del 92 al 96%. En pacientes con pronóstico intermedio, la PFS era similar (75% vs 78%) y la OS aumentaba del 80 al 89% y, finalmente, en pacientes con mal pronóstico, la PFS se incrementaba del 41% al 54% y la OS, del 48% al 67%.

Respecto al manejo terapéutico del cáncer germinal de testículo, en 2016 la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) establece, a partir de un amplio panel de expertos interdisciplinar unas claras líneas de consenso que incluyen recomendaciones basadas en niveles de evidencia, medida de la fortaleza de la recomendación y el nivel de consenso<sup>11</sup>. En el manejo inicial del tumor germinal metastásico, la estrategia de quimioterapia se conforma en función del grupo pronóstico. En el grupo de

buen pronóstico (56%) hay dos esquemas de quimioterapia efectivos: 4 ciclos con etopósido y cisplatino (EP) o 3 ciclos con bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP) y se aplican tanto a seminomas como no seminomas, con unas tasas de respuesta duradera entre 81-92% y perfiles de toxicidad favorables. Los esfuerzos orientados a reducir la toxicidad administrando dosis inferiores o sustituyendo el carboplatino por cisplatino (potencialmente menos tóxico) no han sido efectivos. Por su parte, en los grupos pronósticos intermedio y pobre, el régimen estándar son 4 ciclos de BEP<sup>12</sup>.

El riesgo de recidiva depende del grupo pronóstico de la IGCCCGC al diagnóstico. En conjunto, La mayoría de los pacientes con una respuesta completa a la terapia inicial se curan con una incidencia de recidiva inferior al 10%. En caso de recidiva, existe una clasificación desarrollada por el grupo internacional para el estudio de factores pronósticos, el *International Prognostic Factors Study Group* (IPFSG)<sup>13</sup>, en base al lugar de presentación inicial, la histología, la respuesta al tratamiento durante el intervalo libre de enfermedad, niveles de marcadores tumorales, así como la presencia de metástasis hepáticas, óseas o cerebrales. El IPFSG establece de esta forma cinco grupos pronósticos de riesgo (muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto), con unos ratios de progresión libre de enfermedad a los dos años del 75% en el grupo de muy bajo riesgo, del 51% en el grupo de bajo riesgo, del 40% en el grupo de riesgo intermedio, del 26% en el de alto riesgo y de sólo el 6% en el grupo de muy alto riesgo.

El tratamiento de rescate no está bien establecido. Si bien la quimioterapia convencional, según esquema que incluye taxol, ifosfamida y cisplatino (TIP), puede ser curativa en un número significativo de pacientes, estudios retrospectivos sugieren que el tratamiento inicial con dosis altas de quimioterapia con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TASPE) incrementa las tasas de curación<sup>14</sup>. El estudio TIGER<sup>15</sup> es un ensayo clínico fase 3 que compara ambas estrategias de forma prospectiva, e incluye un estudio de biomarcadores asociados.

El TASPE puede ser curativo, también en pacientes en progresión a dosis convencionales de quimioterapia, por lo que es la estrategia recomendada en 3ª línea en pacientes que no han sido trasplantados. Otras opciones alternativas incluyen la combinación de gemcitabina y oxaliplatino, gemcitabina y paclitaxel o cisplatino y epirrubicina. Por último, los ensayos clínicos y la resección quirúrgica de las metástasis proporcionan posibilidades de tratamiento adicionales, especialmente en recaídas tardías.

Respecto a los datos de supervivencia, una revisión reciente realizada en Alemania<sup>16</sup>, mostraba resultados de supervivencia a 5 años, independientemente del estadio inicial, del 97.9% para el seminoma y del 94.9% para el no-seminoma, mientras que los resultados de supervivencia específica por cáncer a 10 años para el estadio I inicial eran del 99.7% y el 95-99% respectivamente. En relación a los grupos pronósticos, la tasa de supervivencia a 5 años eran del 86-95% en el grupo de buen pronóstico, del 72-85% en el grupo de pronóstico intermedio y del 48-64% en el grupo de mal pronóstico.

En los tumores no seminomatosos en estadio I, la invasión linfovascular representaba el único factor de riesgo de recurrencia en el estudio prospectivo multivariante. En los seminomas en estadio I, el tamaño se correlacionaba con la probabilidad de recurrencias, mientras que la invasión de la rete testis no parecía confirmarse como factor de riesgo de recurrencia.

Los objetivos del presente estudio son, por una parte, realizar un análisis descriptivo de los casos mediante medidas de frecuencia y estadísticos descriptivos; por otra, un análisis de supervivencia en base a las variables de mayor relevancia en la evolución de la enfermedad (histología, tamaño tumoral, invasión vascular, estadio inicial, recidiva, etc.) y su tratamiento (cirugía, estrategia quimioterapéutica) y, por último, comparar los resultados obtenidos con aquellos que nos ofrece al respecto la literatura más reciente.





## **MATERIAL Y MÉTODOS**

El estudio se ha realizado de acuerdo a la legislación vigente, y se lleva a cabo con respeto a los principios enunciados en la Declaración del Helsinki y a las normas de buena práctica clínica.

A partir de una base de datos tipo con datos simulados que incluye 343 tumores germinales del testículo anonimizados entre noviembre de 1992 y mayo de 2020 se realizan, por una parte, un estudio descriptivo de los datos obtenidos y, de otro, un análisis de supervivencia, así como su concordancia con la literatura. Se utilizó el programa Microsoft Excel para la recogida de datos y el programa estadístico IBM SPSS v.28.0.1 versión Mac para el análisis de los datos. Para el estudio descriptivo se utilizaron medidas de frecuencia, estadísticos descriptivos y tablas de contingencia con Chi-Cuadrado de Pearson, mientras que para el análisis de supervivencia, se utilizaron los estadísticos de Kaplan Meier y Log Rank para una variable y la Regresión de Cox para varias. Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos. De igual forma, se contrastan los resultados obtenidos con los publicados en la literatura.

## **HIPOTESIS**

El cáncer de testículo es el tumor más frecuente en varones menores 35 años. Cuando está diseminado es un tumor curable con quimioterapia. A partir de una base de datos disponible con datos simulados se pretende realizar un análisis estadístico que obtenga las principales características epidemiológicas y de evolución terapéutica de esta neoplasia.

## **OBJETIVOS**

1. Evaluar las características tumorales al diagnóstico de los tumores germinales incluidos en la base de datos disponible.
2. Analizar la supervivencia por escenario clínico (Localizados frente a diseminados) y por las características más relevantes.



## RESULTADOS

### Análisis descriptivo

A partir de 343 registros válidos de tumores germinales de testículo se obtuvo una edad media en el momento del diagnóstico de 37,16 años (DE 9.014), con una mayor frecuencia en el grupo de edad entre los 30.1 y los 40 años (145 casos, 42.6% del total). La localización era mayoritariamente testicular (98%), seguida muy de lejos por la mediastínica (1.7%) y la retroperitoneal (0.3%). Desde el punto de vista anatomopatológico, una discreta mayoría eran tumores no seminomatosos (58,4%) frente a un 41,6% de seminomas. Con respecto a la edad, ésta era significativamente mayor (Mann Whitney  $p < 0,001$ ) en el grupo de los seminomas (40,72 años) que en el de los no seminomas (34,58 años). Fig 1. El tamaño del tumor no superaba los 4 cms en el 46,3% de los casos, -si bien este dato apenas estaba registrado en la mitad de los casos-, y el tamaño promedio (5,5 cm) sólo refleja el sesgo del tamaño de los grandes tumores (de hasta 34 cm). Por otra parte, el examen de las muestras mostraba la presencia de invasión vascular en un 34,4% de los casos, de invasión de la *rete testis* en un 16,4% y, por último, un 42.0% de carcinoma embrionario (Tabla 1).

Respecto al estadiaje inicial del tumor, un 59,5% de ellos se encontraban en Estadio I, por un 40,5% que lo estaban en estadio diseminado. De estos últimos, un 60.4% fueron clasificados como de buen pronóstico, un 16.4% con pronóstico intermedio y un 23.1% como de mal pronóstico (Tabla 2).

La estrategia terapéutica a seguir tras la orquiectomía fue diferente en función del estadiaje y la estratificación del riesgo (Tabla 3). A nivel general, la conducta más frecuente fue el seguimiento (34.6%), seguida de la quimioterapia en enfermedad avanzada (32.2%), la quimioterapia adyuvante (28,1%), la radioterapia (3,6%) y la linfadenectomía (1,5%). Respecto al estadiaje, la mayoría de los tumores en estadio I fueron tratados mediante seguimiento (56,1% de los casos), seguido de la quimioterapia adyuvante 37.2% y la radioterapia 4%. Mientras que, en estadio diseminado, la gran mayoría (76,1% de los casos) fueron tratados mediante quimioterapia para enfermedad avanzada.

Por su parte, los regímenes quimioterápicos más utilizados fueron el BEP (67,2%) y el CBDCA (23,2%). Por tipo de quimioterapia, la adyuvante se basó a partes iguales en esquemas BEP (46,7%) y CBDCA (46,7%) mientras que en la quimioterapia de enfermedad avanzada, el uso BEP fue claramente mayoritario (88,5%).

A pesar del tratamiento, la recidiva tumoral se presentó en un 15,7% de los casos, y su incidencia fue proporcionalmente mayor en el grupo de los no seminomas (20,1%) frente al 9,7% de los seminomas, con una clara correlación estadística (Chi-cuadrado de Pearson  $p=0,012$ ). Sin embargo, no se observó en ninguno de los dos grupos (seminomas y no seminomas) relación entre la aparición de recidiva con un tamaño tumoral superior a los 4 cms, ni con la presencia, por separado, de infiltración linfovascular, de la rete testis o de carcinoma embrionario. Sí resultó estadísticamente significativa ( $p<0.001$ ) la mayor incidencia de recidiva en el estadio diseminado (26,7%) respecto al inicial (5,8%). El pronóstico tras la recidiva de estadio I fue establecido como bueno en el 83,3% de los casos e intermedio en el 16,7% restante. Tras una quimioterapia de riesgo en los casos de estadio diseminado, el 62,5% fueron estratificados en grupos de riesgo bajo (25%) o intermedio (37,5%), y el 37,6% restante a iguales proporciones de riesgo alto y muy alto (18,8%).

Tras la recidiva, las estrategias terapéuticas más utilizadas, bien de forma única o combinadas entre ellas, fueron la cirugía (11,7%), BEP (45%), EP (5,8%), TIP (17,6%), altas dosis (13,7%) y otros (43,1%).

### **Análisis de supervivencia**

En promedio, la supervivencia (tiempo transcurrido entre el diagnóstico del tumor y el último control o bien circunstancia de exitus por la enfermedad) fue de 12,3 años (DE 5,04). La supervivencia a 5 años fue del 91,8% (fueron excluidos de nuevo para el cómputo, los casos de exitus por otra enfermedad).

Globalmente, la supervivencia fue significativamente mayor en los seminomas frente a los no seminomas (prueba de logrank  $p=0,005$ , Fig 2), en el estadio I frente al estadio diseminado (prueba de logrank  $p<0,001$ , Fig 3) y, particularmente, en ausencia de recidiva tumoral (prueba de logrank  $p<0,001$ , Fig 4). Aunque para el estadio I no se encontraron diferencias significativas de supervivencia entre seminomas y no seminomas, sí que existían diferencias estadísticamente significativas en función del grupo pronóstico en estadio diseminado, particularmente a favor del grupo de buen pronóstico frente a los grupos de riesgo intermedio y pobre (test logrank  $p<0,001$ , Fig. 5).

Tras la orquiectomía en estadio I, no había diferencias aparentes en cuanto a supervivencia entre los grupos que fueron sometidos a seguimiento y los que recibieron quimioterapia adyuvante, si bien en nuestro estudio la utilidad del estadístico (Kaplan Meier) era nula al quedar registrado un único caso de éxitus en uno de los grupos. Esta diferencia sí aparecía, en cambio, al contrastar los regímenes de

tratamiento postorquiectomía globales, con menor supervivencia en el grupo de los tratados con quimioterapia para enfermedad avanzada (pueba logrank  $p < 0,001$ , Fig 6). En el presente estudio, el grupo de edad no parecía tener, por sí mismo, relación con la supervivencia (logrank  $p = 0,092$ , Fig 7).



## DISCUSIÓN

De los resultados obtenidos tras el estudio descriptivo, se observan importantes concordancias con lo reflejado en la literatura más reciente, refrendando aún más si cabe la validez de éstos últimos, y algunas diferencias cuya justificación trataremos de comentar.

La edad de presentación se concentraba, en un 90%, en el rango de edad entre los 20 y los 50 años, con una incidencia máxima (46,2%) en el grupo entre los 30 y los 40 años y la mediana de edad era mayor entre los seminomas (40,38 años) que entre los no seminomas (mediana de edad de 33,3 años). Si bien estos datos concuerdan con la práctica totalidad de los estudios publicados, tanto la edad de presentación como las medianas de edad en ambos tipos resultan en nuestro estudio algo mayores. Respecto a las características anatomopatológicas de los tumores germinales del testículo, el estudio muestra, en contra de lo observado en la mayoría de los estudios publicados, una ligera mayoría de no seminomas (56,1%) frente a seminomas (43,9%). El tamaño del tumor no superaba los 4 cms en el 46,3% de los casos, con un tamaño promedio de 5,5 cms y sin diferencias entre ambos tipos. Desgraciadamente, la falta de datos (apenas estaba registrado en la mitad de los casos) junto con el sesgo provocado por el tamaño de los grandes tumores (de hasta 34 cm), nos impedía trabajar adecuadamente con esta variable para algunos supuestos de estudio, especialmente el que relaciona la asociación de seminoma mayor de 4 cms y una mayor probabilidad de recidiva y que nos resultó negativa empleando el test exacto de Fisher.

Respecto a la aparición de recidiva tumoral, aparte de lo comentado en el párrafo anterior, se confirma la mayor incidencia de recidiva en el grupo de los no seminomas (20,1% en nuestro estudio frente al 30% del estudio de Albers et al<sup>8</sup>) que en el grupo de los seminomas (9,7%), con una clara correlación estadística (Chi-cuadrado de Pearson  $p=0,012$ ). A pesar del tratamiento, la recidiva tumoral se presentó en un porcentaje levemente superior al de la literatura (15,7% vs 10% respectivamente). Igualmente, se observó una mayor incidencia de recidiva en el grupo de los seminomas con invasión de la *rete testis* (test Fisher  $p=0,005$ ) y no se confirmaba, en cambio, la posible asociación entre tumores no seminomas con invasión linfovascular y mayor probabilidad de recidiva (Chi Cuadrado de Pearson,  $p=0,46$ ). Por su parte, la presencia de carcinoma embrionario (71,4% de los no seminomas) no parecía tener relación con una mayor incidencia de recidiva tumoral (Chi Cuadrado de Pearson  $p=0,301$ ). Por último, sí resultó estadísticamente significativa ( $p<0.001$ ) la mayor incidencia de recidiva en el estadio diseminado (26,7%)

respecto al inicial (5,8%), confirmando así que el riesgo de recidiva depende del grupo pronóstico del IGCCCGC en el momento del diagnóstico.

El estadiaje inicial del tumor ofrecía un porcentaje del 59,5% en estadio I para ambos tipos, ligeramente inferior al de la literatura (75%) y, conforme a ésta, una mayor proporción de estadio I entre los seminomas (56,1% vs 39,9%) y una muy superior presentación de estadio diseminado entre los no seminomas (79,7% vs 20,3%).

En relación a la estrategia terapéutica inicial postorquiectomía, se sigue la tendencia actual de evitar en el estadio I los sobretamientos apostando progresivamente por el seguimiento activo (56,1%) frente a la administración de quimioterapia adyuvante (37,2%) y relegando la radioterapia (4,1%) para casos de seminomas (más radiosensibles) seleccionados. Respecto a la decisión sobre la elección de una u otra estrategia, tanto la presencia de invasión vascular como de la *rete testis* inclinaron la balanza de forma estadísticamente significativa (Chi Cuadrado de Pearson  $p < 0,005$ ) hacia el uso de la quimioterapia adyuvante frente al seguimiento activo (35 vs 8 casos en el primer supuesto y 19 vs 6 casos en el segundo, respectivamente), mientras que la presencia o no de carcinoma embrionario no fue criterio de selección (25 vs 31 casos respectivamente). Igualmente, la decisión sobre el esquema quimioterapéutico más adecuado se basaba, en el estadio I, en el uso exclusivo del esquema CBDCA en el caso de los seminomas y del esquema BEP para los no seminomas, mientras que en el estadio diseminado e independientemente del pronóstico, se utilizó casi exclusivamente (89%) el esquema BEP. Todas estas estrategias de tratamiento vienen a coincidir con las recomendadas en las guías clínicas<sup>17</sup> más recientes.

Tras la recidiva del estadio I (sólo 6 casos), un 83,3% (5) se clasificó como de buen pronóstico, frente a un 16,7% (1) con pronóstico intermedio. Tras la recidiva de estadio diseminado y tratamiento con quimioterapia de alto riesgo, los casos fueron estratificados en grupos de riesgo bajo (25%) o intermedio (37,5%), y el 37,6% restante a iguales proporciones de riesgo alto y muy alto (18,8%). Los esquemas más utilizados fueron el TIP (9 casos), la cirugía (5 casos), altas dosis y otros (8 casos), relegando al esquema BEP (1 sólo caso) y al esquema EP (0 casos). Dichas decisiones terapéuticas no parecían estar relacionadas con el grupo pronóstico tras la recidiva de estadio diseminado (Chi Cuadrado de Pearson  $p > 0,005$ ) sino más bien adaptadas a las circunstancias de cada caso.

Los datos obtenidos mostraron una supervivencia (tiempo transcurrido entre el diagnóstico del tumor y el último control o bien circunstancia de exitus por la enfermedad) global a 5 años del 95,2%, y significativamente mayor (prueba de logrank  $p = 0,005$ , Fig 2), en el grupo de los seminomas (99,3%) frente



a los no seminomas (94,9%). Los datos de supervivencia a 10 años no pudieron ser debidamente calculados por el alto número de casos cuyos últimos controles se realizaron antes de transcurrir ese tiempo.

La supervivencia también fue estadísticamente mayor en el estadio I frente al estadio diseminado (prueba de logrank  $p < 0,001$ , Fig 3) y, particularmente, en ausencia de recidiva tumoral (prueba de logrank  $p < 0,001$ , Fig 4). Aunque para el estadio I no se encontraron diferencias significativas de supervivencia (tiempo hasta último control o éxitus) entre seminomas y no seminomas, sí que existían en función del grupo pronóstico en estadio diseminado, especialmente a favor del grupo de buen pronóstico frente a los grupos de riesgo intermedio y pobre.

Tras la orquiectomía en estadio I, no había diferencias aparentes en cuanto a supervivencia entre los grupos que fueron sometidos a seguimiento y los que recibieron quimioterapia adyuvante, si bien en nuestro estudio la utilidad del estadístico (Kaplan Meier) era nula al quedar registrado un único caso de éxitus en uno de los grupos. Esta diferencia sí aparecía, en cambio, al contrastar los regímenes de tratamiento postorquiectomía globales, con menor supervivencia en el grupo de los tratados con quimioterapia para enfermedad avanzada al corresponder con los grupos pronósticos intermedio y pobre.

Por último, y a pesar de que en la actualización del IGCCCG Update Consortium realizada en 2021<sup>10</sup> se incluye entre otros, una mayor edad como factor adicional de pronóstico adverso, en el presente estudio, el grupo de edad no parecía tener, por sí mismo, relación con la supervivencia. Sin embargo, y dado que la curva de supervivencia mostraba un aparente descenso significativo en el grupo entre 20 y 30 años, se realizó un Kaplan Meyer para 2 grupos distintos (menor y mayor de 30 años) en el que sí se obtuvo una diferencia significativa (log Rank = 0,042). Sin embargo, nos restaba comprobar si esa menor supervivencia era fruto del rango de edad o del estadio inicial de la enfermedad. Una primera aproximación a la realidad nos la daba la tabla de contingencia y su valor de Chi-Cuadrado ( $p < 0,001$ ). Es decir, que la presencia de estadio avanzado era mucho mayor en menores de 30 años y esta podría ser la causa real de su menor supervivencia. Para corroborarlo, se acudió al modelo de regresión de Cox multivariante que nos mostraba cómo el perfil de la curva de supervivencia se ajusta de forma nítida con la del estadiaje ( $p = 0,003$ ), debiendo por tanto asumir que es éste y no el grupo de edad, el factor que realmente condiciona la supervivencia. Sin embargo, el estudio carece de poder estadístico suficiente para obtener conclusiones definitivas.



## **CONCLUSIONES**

1.- Se ha realizado un análisis descriptivo de la base de datos disponible, en la que confirma que las características tumorales al diagnóstico en los datos disponibles son superponibles a lo descrito en la literatura.

2.- La supervivencia de los casos disponibles es excelente, con una supervivencia cercana al 100% en tumores en estadio localizado (Estadio I) y una supervivencia a 5 años superior al 60% en todos los grupos pronósticos, incluyendo una supervivencia global 90% en los tumores diseminados de buen pronóstico.



## TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1

*Análisis descriptivo tumores seminomas y no seminomas*

		Anatomía patológica			
		No seminoma	Seminoma	Total (%)	Valor p
Edad	Mediana (rango)	33,3 (49)	40,38 (41)		
	<20 años	3 (1,5%)	0 (0,0%)	3 (0,9%)	
	20-30 años	56 (28,8%)	17 (12,0%)	73 (21,6%)	
	30-40 años	91 (46,4%)	53 (37,3%)	144 (42,6%)	
	40-50 años	37 (18,9%)	52 (36,6%)	89 (26,3%)	
	50-60 años	7 (3,6%)	19 (13,4%)	26 (7,7%)	
	>60 años	2 (1,0%)	1 (0,7%)	3 (0,9%)	
	Invasión vascular				
	No	101 (60,5%)	96 (71,6%)	197 (65,5%)	
	Sí	66 (39,5%)	38 (28,4%)	104 (34,6%)	
Invasión de la rete testis					p= 0,21
	No	167 (85,6%)	112 (80,6%)	279 (83,5%)	
	Sí	28 (14,4%)	27 (19,4%)	55 (16,5%)	
Carcinoma embrionario					
	No	57 (28,6%)	142 (100%)	199 (58,4%)	
	Sí	142 (71,4%)	0 (0,0%)	142 (41,6%)	
Pronóstico en estadio diseminado					
	Bueno	59 (55,7%)	21 (77,8%)	80 (60,2%)	
	Intermedio	18 (17%)	4 (14,8%)	22 (16,5%)	
	Malo	29 (27,4%)	2 (7,4%)	31 (23,3%)	
Recidiva					p<0,05
	No	151 (79,9%)	121 (90,3%)	272 (84,2%)	
	Sí	38 (20,1%)	13 (9,7%)	51 (15,8%)	

**Nota.** Fuente: Base de datos SPSS

Tabla 2

*Análisis descriptivo tumores germinales según Estadio I o Diseminado*

		Estadaje del tumor			Valor p
	Mediana (rango)	Estadio I	Diseminado	Total (%)	
Edad		38,17 (43)	33,58 (49)		
	< 20 años	1 (0,5%)	2 (1,5%)	3 (0,9%)	
	20-30 años	29 (14,9%)	41 (30,8%)	70 (21,3%)	
	30-40 años	87 (44,6%)	53 (39,8%)	140 (42,7%)	
	40-50 años	58 (29,7%)	29 (21,8%)	87 (26,5%)	
	50-60 años	19 (9,7%)	7 (5,3%)	26 (7,9%)	
	>60 años	1 (0,5%)	1 (0,8%)	2 (0,6%)	
Anatomía patológica					
	No seminoma	86 (43,9%)	106 (79,7%)	192 (58,4%)	
	Seminoma	110 (56,1%)	27 (20,3%)	137 (41,6%)	
Invasión vascular					p<0,01
	No	143 (74,9%)	50 (47,6%)	193 (65,2%)	
	Sí	48 (25,1%)	55 (52,4%)	103 (34,8%)	
Invasión de la rete testis					p<0,05
	No	168 (86,6%)	101 (77,7%)	269 (83,0%)	
	Sí	26 (13,4%)	29 (22,3%)	55 (17,0%)	
Carcinoma embrionario					p<0,01
	No	135 (68,5%)	56 (41,8%)	191 (57,7%)	
	Sí	62 (31,5%)	78 (58,2%)	140 (42,3%)	
Tratamiento postorquiectomía					
	Seguimiento	110 (56,1%)	3 (2,3%)	113 (34,7%)	
	Quimioterapia adyuvante	73 (37,2%)	21 (16,2%)	94 (28,8%)	
	Quimioterapia para enfermedad	3 (1,5%)	99 (76,2%)	102 (31,3%)	
	Radioterapia	8 (4,1%)	4 (3,1%)	12 (3,7%)	
	Linfadenectomía	2 (1%)	3 (2,3%)	5 (1,5%)	
Esquema quimioterápico post-orquiectomía					
	BEP	18 (35,3%)	65 (89%)	83 (66,9%)	
	EP	1 (2%)	1 (1,4%)	2 (1,6%)	
	CBDCA	29 (56,9%)	0 (0%)	29 (23,4%)	
	Otros	3 (5,9%)	7 (9,6%)	10 (8,1%)	
Recidiva					
	No	176 (94,1%)	93 (73,2%)	269 (85,7%)	
	Sí	11 (5,9%)	34 (26,8%)	45 (14,3%)	

Tabla 3

*Tabla cruzada Estadiaje del tumor frente al tratamiento post orquiectomía*

		Estadio I	Diseminado	Total
Tratamiento post orquiectomía	Seguimiento	110	3	113
	Quimioterapia adyuvante	73	21	94
	Quimioterapia para enfermedad avanzada	3	99	102
	Radioterapia	8	4	12
	Linfadenectomía	2	3	5
Total		196	130	326

**Nota.** Fuente: Base de datos SPSS

Figura 1. Prevalencia de Seminomas frente a No seminomas según Edad al Diagnóstico.

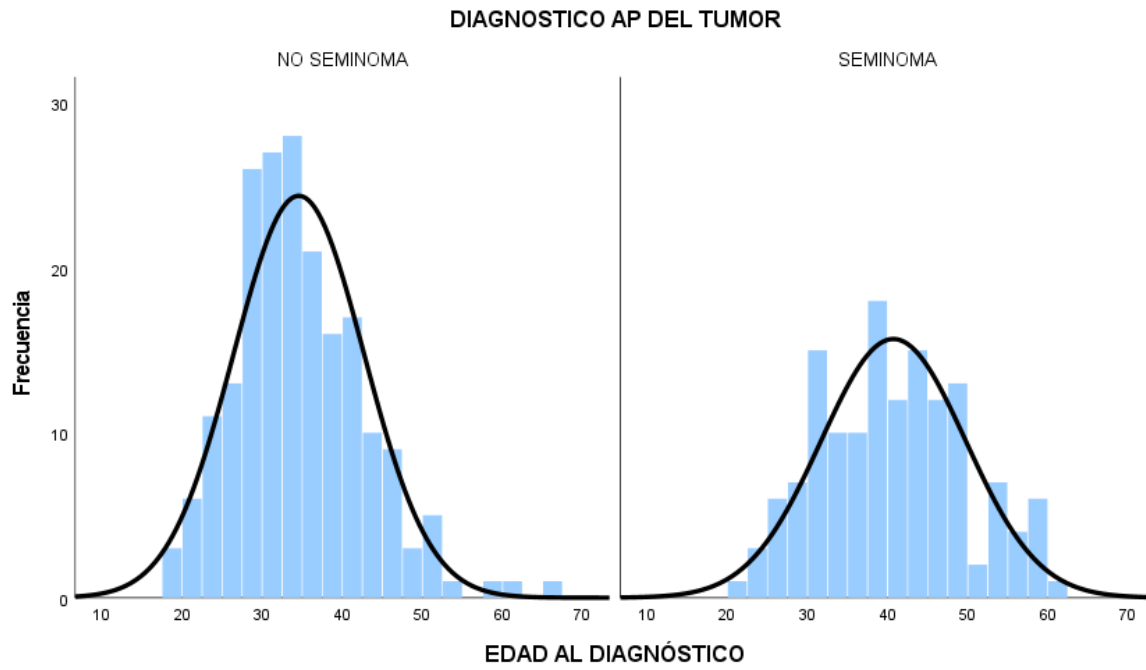


Figura 2. Supervivencia según Anatomía Patológica del Tumor.

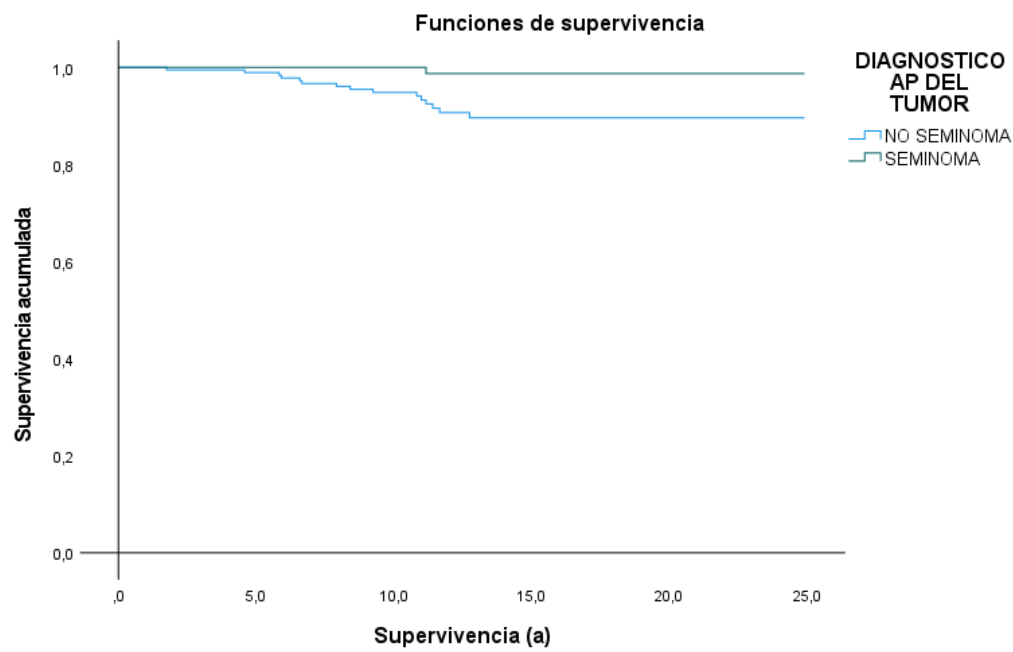




Figura 3. Supervivencia según Estadía del Tumor.

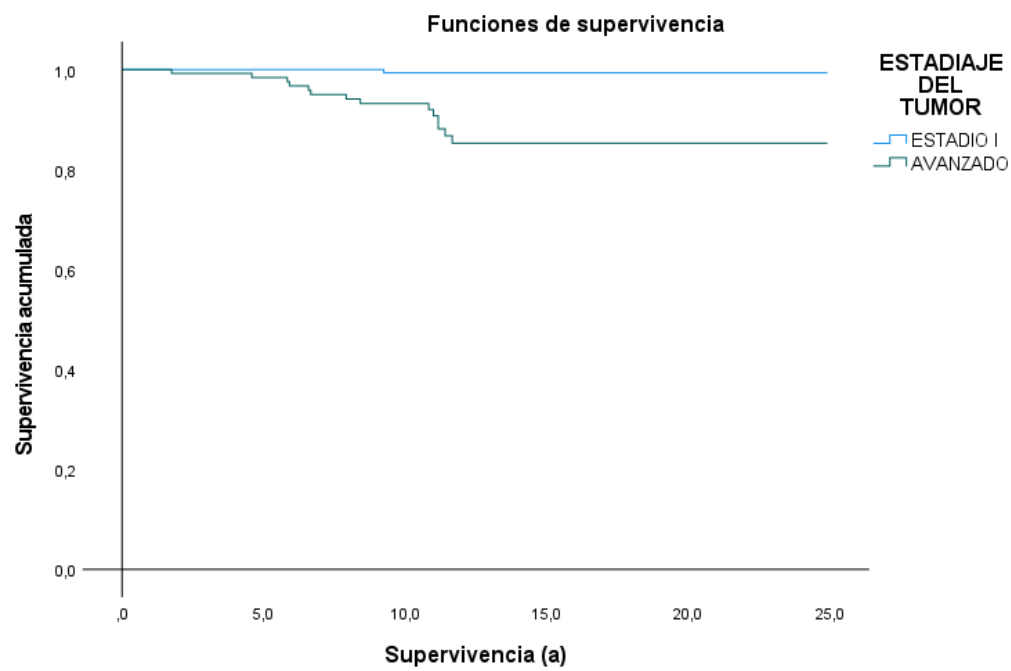


Figura 4. Supervivencia según Recidiva Tumoral.

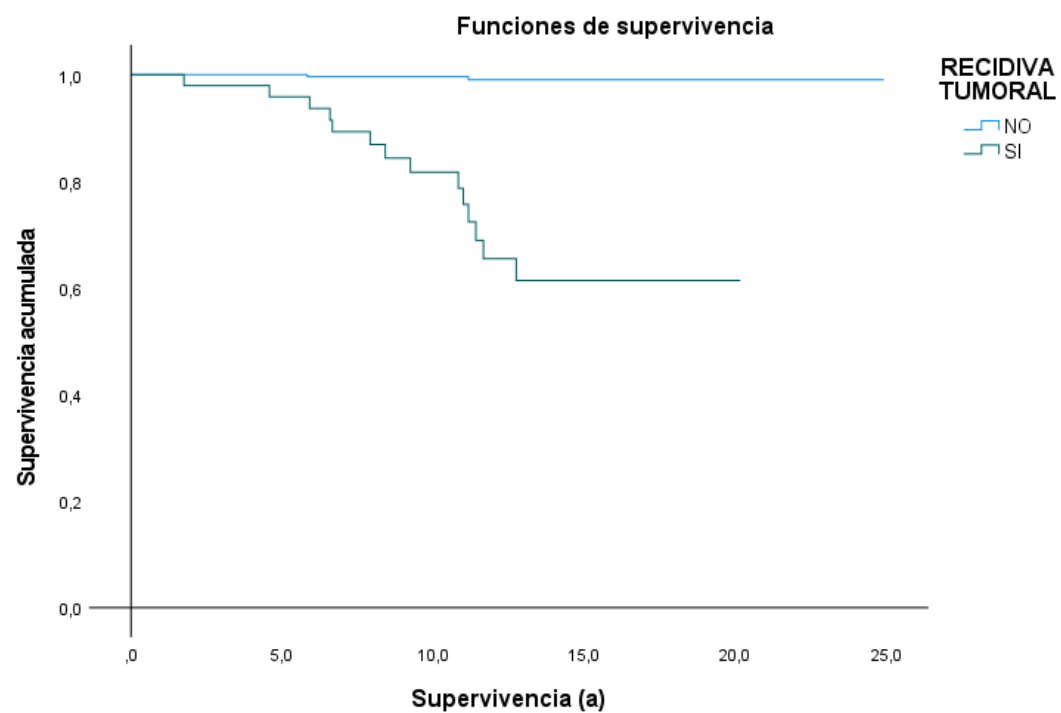


Figura 5. Supervivencia según Pronóstico en Estadío Avanzado.

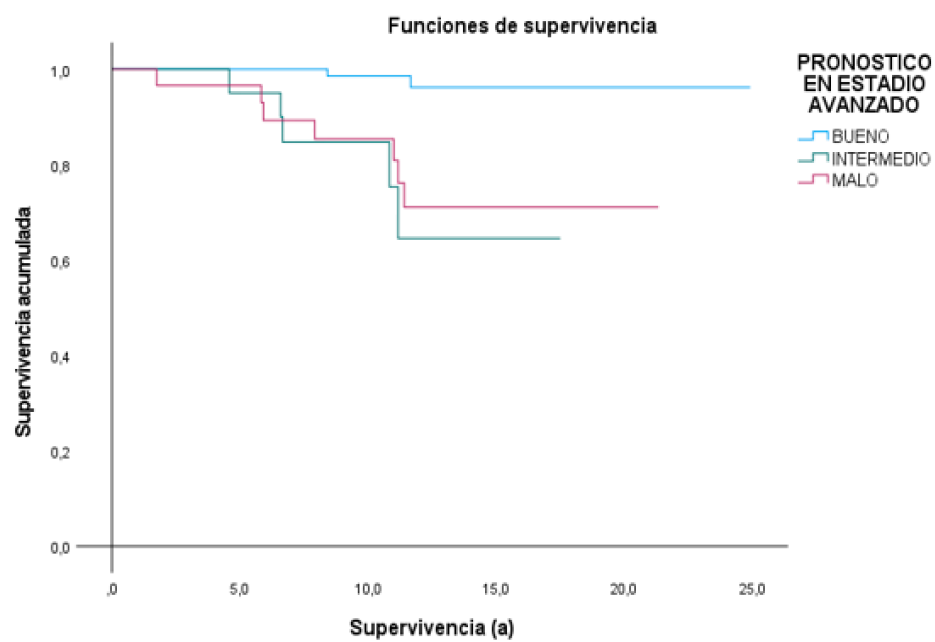


Figura 6. Supervivencia según Tratamiento Post-orquiectomía.

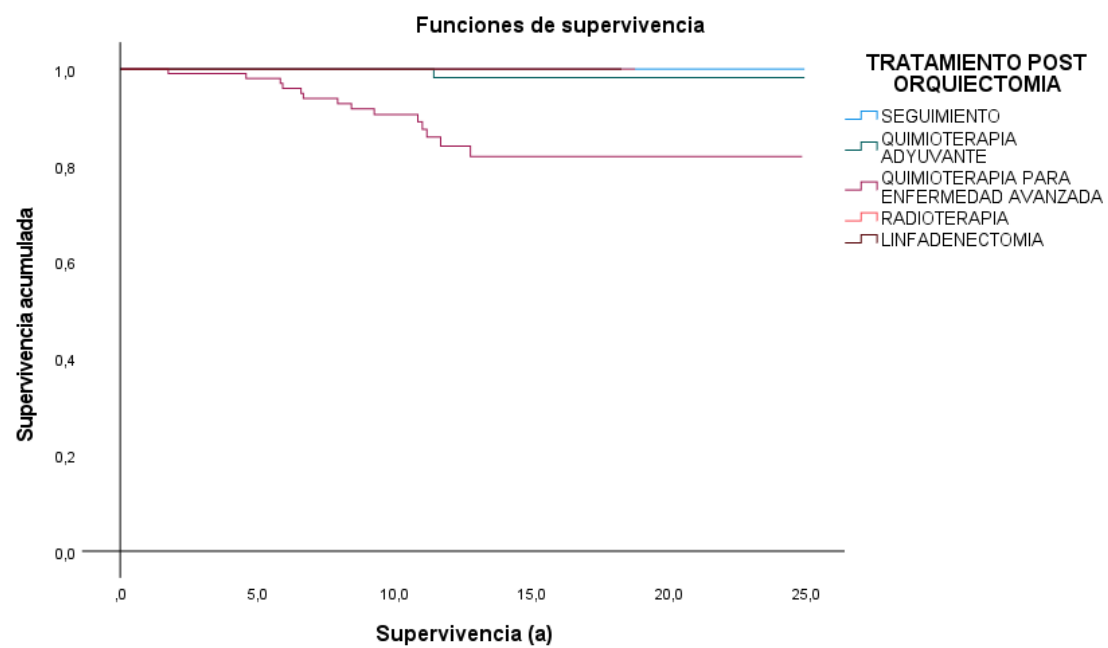
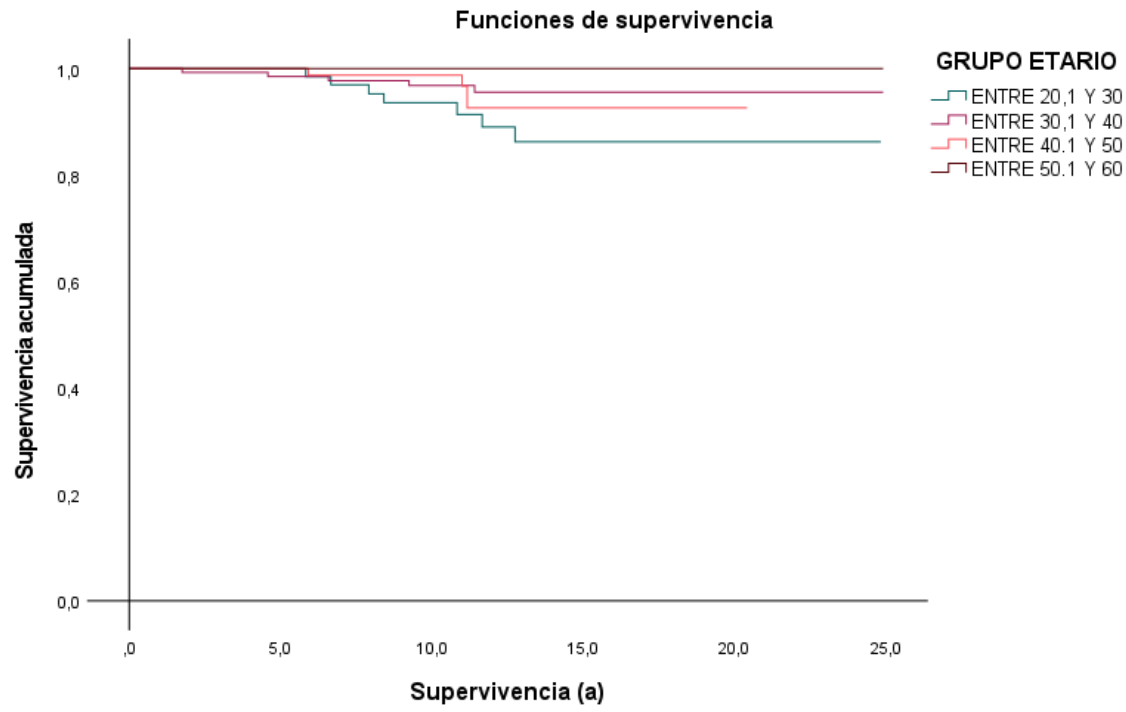


Figura 7. Supervivencia según Grupo Etario.





## BIBLIOGRAFÍA

1. Tarver T. Cancer Facts & Figures 2012. American Cancer Society (ACS): Atlanta, GA: American Cancer Society, 2012. 66 p., pdf. Available from. J Consum Health Internet [Internet]. 2012;16(3):366–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/15398285.2012.701177>
2. Vasdev N, Moon A, Thorpe AC. Classification, epidemiology and therapies for testicular germ cell tumours. Int J Dev Biol [Internet]. 2013;57(2–4):133–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1387/ijdb.130031nv>
3. World Health Organization. Global Cancer Observatory [Internet]. Spain Globocan 2020; Marzo de 2021 [consultado el 28 de abril de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-fact-sheets.pdf>
4. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: Renal, penile, and testicular tumours. Eur Urol [Internet]. 2016;70(1):93–105. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.029>
5. Rajpert-De Meyts E, McGlynn KA, Okamoto K, Jewett MA, Bokemeyer C. Testicular germ cell tumours. The Lancet [Internet]. Abril de 2016 [consultado el 28 de abril de 2022];387(10029):1762–74. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00991-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00991-5)
6. Okamoto K. Epigenetics: a way to understand the origin and biology of testicular germ cell tumors: Epigenetics in testicular cancer. Int J Urol [Internet]. 2012;19(6):504–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-2042.2012.02986.x>
7. 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 [Internet]. 2005;95(9):1197–200. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05504.x>
8. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. J Clin Oncol [Internet]. 2003;21(8):1505–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.07.169>

9. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 1997;15(2):594–603. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1997.15.2.594>
10. Gillessen S, Sauv e N, Collette L, Daugaard G, de Wit R, Albany C, et al. Predicting outcomes in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): Results from the IGCCCG Update consortium. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(14):1563–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.03296>
11. Honecker F, Aparicio J, Berney D, Beyer J, Bokemeyer C, Cathomas R, et al. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2018;29(8):1658–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy217>
12. Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, Motzer RJ. Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA* [Internet]. 2008;299(6):672–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.299.6.672>
13. 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]. 2010;28(33):4906–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.26.8128>
14. King J, Adra N. Current status of stem cell transplant in treatment of testicular germ cell tumors. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2022;24(3):303–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-022-01204-4>
15. Standard-Dose Combination Chemotherapy or High-Dose Combination Chemotherapy and Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Germ Cell Tumors [Internet]. *Clinicaltrials.gov*. [citado el 28 de abril de 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02375204>
16. Kliesch S, Schmidt S, Wilborn D, Aigner C, Albrecht W, Bedke J, et al. Management of germ cell tumours of the testis in adult patients. German clinical practice guideline part I: Epidemiology, classification, diagnosis, prognosis, fertility preservation, and treatment recommendations for localized stages. *Urol Int* [Internet]. 2021;105(3–4):169–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000510407>

17. Guía Resumen A. Guía de Práctica Clínica sobre Manejo Multidisciplinario de Tumor de células germinales primario testicular. Lima, Perú: AUNA; 2019.











