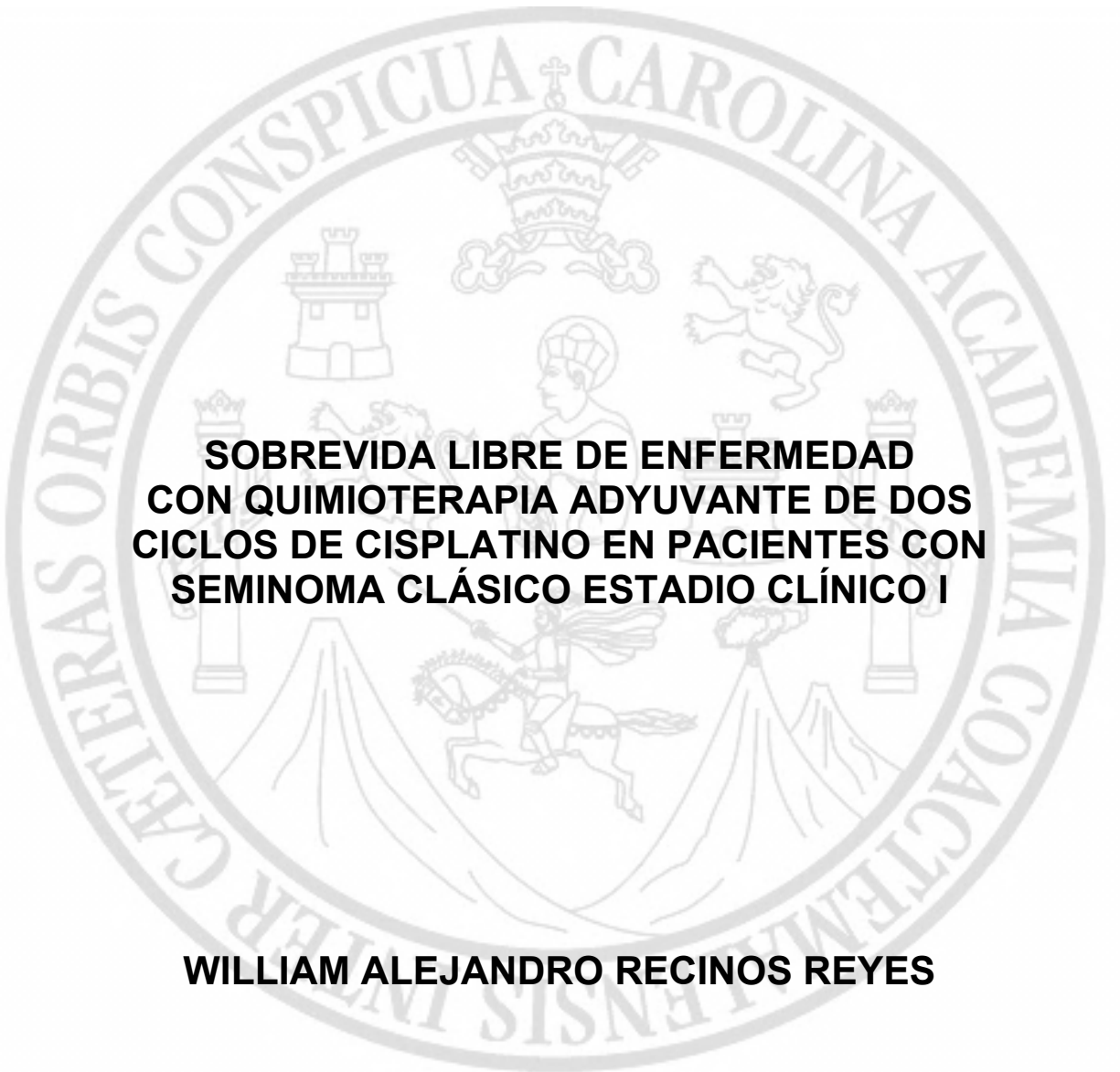


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a knight on horseback, holding a sword and a shield. Above the knight is a crown with a cross on top. To the left and right of the knight are two towers. The entire scene is enclosed within a circular border containing the Latin motto: "CETERAS ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMPERANS INTER".

**SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD
CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE DE DOS
CICLOS DE CISPLATINO EN PACIENTES CON
SEMINOMA CLÁSICO ESTADIO CLÍNICO I**

WILLIAM ALEJANDRO RECINOS REYES

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas**

**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna**

Septiembre 2019



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.128,2019

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): William Alejandro Recinos Reyes

Registro Académico No.: 201590119

No. de CUI : 2563424820103

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el trabajo de TESIS **SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE DE DOS CICLOS DE CISPLATINO EN PACIENTES CON SEMINOMA CLÁSICO ESTADIO CLÍNICO I**

Que fue asesorado por: Dr. Luis Fernando García Aceituno, MSc.

Y revisado por: Dr. Jorge Luis Ranero Meneses, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **septiembre 2019**

Guatemala, 9 de septiembre de 2019



Dr. Alvaro Giovany Franco Santisteban, MSc.

Director

* Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Ciudad de Guatemala, 19 de septiembre de 2018

Doctor

Jorge Alexander Walter García

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad Medicina Interna

Hospital General de Enfermedades

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Presente.

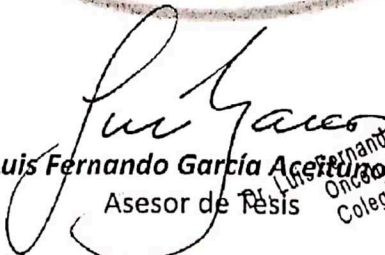
Respetable Doctor Walter García:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor **William Alejandro Recinos Reyes**, carné **201590119**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula:

“SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE DE DOS CICLOS DE CISPLATINO EN PACIENTES CON SEMINOMA CLASICO ESTADIO CLINICO I”

Luego de la asesoría, hago constar que el **Doctor Recinos Reyes**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen **positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dr. Luis Fernando García Aceituno
Asesor de Tesis
Oncología Médica
Colegiado No. 998

Ciudad de Guatemala, 19 de septiembre de 2018

Doctor

Jorge Alexander Walter García

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad Medicina Interna

Hospital General de Enfermedades

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social –IGSS-

Presente.

Respetable Dr. Walter García:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor **William Alejandro Recinos Reyes**, carné **201590119**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula:

“SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE DE DOS CICLOS DE CISPLATINO EN PACIENTES CON SEMINOMA CLASICO ESTADIO CLINICO I”

Luego de la revisión, hago constar que el Doctor **Recinos Reyes**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el dictamen **positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dr. Jorge Luis Ranero Meneses, MSC

Revisor de Tesis

Dr. Jorge Luis Ranero Meneses
JEFE DE SERVICIO MEDICO
COL. 8.252
UTI- UCA.H.G.E.-I.G.S.S.



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

A: **Dr. Jorge Alexander Walter García**
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

De: Dra. María Victoria Pimentel Moreno
Unidad de Tesis

Fecha Recepción: 17 de septiembre 2018

Fecha de dictamen: 08 de febrero 2019

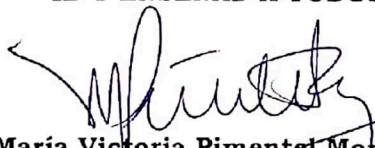
Asunto: Revisión de Informe Examen Privado

WILLIAM ALEJANDRO RECINOS REYES

“SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE DE DOS CICLOS DE CISPLATINO EN PACIENTES CON SEMINOMA CLÁSICO ESTADIO CLÍNICO I”

Sugerencias de la Revisión: **Autorizar examen privado.**

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Dra. María Victoria Pimentel Moreno
Unidad de Investigación de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado



Cc. Archivo

MVPM/karin

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
3. OBJETIVOS	12
4. MATERIAL Y MÉTODOS	12
5. RESULTADOS	19
6. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	21
7. CONCLUSIONES	23
8. RECOMENDACIONES	23
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

ÍNDICE DE TABLAS

1. CONCEPTUALIZACIÓN DE VARIABLES	14
2. CARACTERÍSTICAS GENERALES COMO MODELO DE PREDICCIÓN	19
3. MEDIA DE SOBREVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	20
4. HALLAZGOS DE SEGURIDAD	21

ÍNDICE DE GRÁFICAS

1. SOBREVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	20
2. FUNCIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA	20

RESUMEN

Antecedentes: el presente trabajo estudió la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con seminoma clásico etapa clínica I, que reciben tratamiento adyuvante con cisplatino, pues en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, no se cuenta con carboplatino, que es lo indicado; por otro lado existe la opción de vigilancia activa, sin embargo no es factible realizarse de la manera ideal. Objetivo: determinar la sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con diagnóstico de seminoma etapa clínica I, que recibieron cisplatino, dos ciclos, como terapia adyuvante. Diseño: retrospectivo, observacional, transversal y analítico. Lugar: Consulta externa “La Autonomía”, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Material y métodos: se evaluaron los expedientes de los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, a fin de evidenciar la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con seguimiento mínimo de 5 años. La sobrevida fue evaluada por medio del estadístico de Wald y representada en forma gráfica por el método de Kaplan-Meier. Se evaluaron también los potenciales factores de riesgo para recurrencia de la enfermedad, realizando regresión logística binaria. Resultados: la sobrevivencia libre de enfermedad en los pacientes sujetos de este estudio fue de 92,7%, con una tasa de recurrencia del 4%, a más de 5 años. No se encontraron factores de riesgo que predispusieran a recurrencia de la enfermedad. Los eventos adversos no fueron de características graves que amenazaran la vida del paciente. Conclusiones: la terapia adyuvante con cisplatino 2 ciclos, conlleva a una sobrevida libre de enfermedad de 92,7% en la población estudiada, sin mayores efectos adversos; por lo que es una terapia aceptable en países de escasos recursos donde no se cuente con carboplatino.

1. INTRODUCCIÓN

El tumor de células germinales testiculares (TCGT), es una patología que ha demostrado ser un hito en la historia de la oncología, pues actualmente cerca del 90-100% alcanzan la curación.¹ Dicho hito ha permitido que los pacientes puedan sobrevivir por mucho más tiempo, luego de haberse sometido a terapias citotóxicas (radioterapia, quimioterapia), por lo que se ha podido observar sus efectos adversos a largo plazo.¹⁻²

Un paciente con seminoma etapa clínica I, se define como aquél quien después de haber sido sometido a orquiectomía, se encuentra libre de enfermedad evidente en rastreos tomográficos, así como niveles negativos de alfafetoproteína y sub unidad beta de la gonadotropina coriónica humana; estos pacientes luego de la terapia quirúrgica tienen un 50% de probabilidades de encontrarse curados. Por lo tanto este 50% de pacientes se encuentran expuestos a efectos adversos de la terapia adyuvante a largo plazo, afectándoles su estilo de vida.³⁻⁴ Sin embargo, si al 50% de pacientes que no se encuentra curado, no se le ofrece terapia adyuvante, se corre el riesgo de presentar recaída de la enfermedad, la cual tiene una alta probabilidad de alcanzar la curación con quimioterapia adyuvante. Por lo anterior, existe otro abordaje diferente de la quimioterapia o radioterapia adyuvante, que es la vigilancia activa, la cual comprende de tiempos cortos con estudios especiales de imágenes y búsqueda de positividad serológica para los marcadores tumorales anteriormente descritos.

La vigilancia activa, es el método de preferencia en la Universidad de Indiana, donde Einhorn y colaboradores, han hecho los descubrimientos más importantes, que han moldeado, el abordaje actual de esta enfermedad. Sin embargo en nuestro medio, un país de recursos limitados, es altamente difícil llevar a cabo una vigilancia activa, como la describen en la Universidad de Indiana.

Es por esto que las conductas actuales en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, consisten en dar la opción al paciente en cuanto a qué terapia adyuvante desean recibir. La gran mayoría opta por la quimioterapia a base de platinos, la cual según las guías internacionales, debe constar de 1 ciclo de carboplatino. Dicho fármaco tiene el mejor perfil de seguridad y de efectos adversos, dentro del grupo de fármacos con estructuras de platino. Este fármaco es el ideal para este tipo de patología en la que la gran mayoría de pacientes viven

décadas luego de la terapia, por lo que la seguridad de su perfil, permite menos efectos adversos a largo plazo.

En el Seguro Social de Guatemala, no se cuenta con la disponibilidad del carboplatino, sin embargo se cuenta con cisplatino, fármaco con mecanismo de acción idéntico, pero con un perfil de seguridad menor. En las guías de práctica clínica para el abordaje adyuvante de esta enfermedad, no se recomienda ni se proscribe el uso de cisplatino en la etapa clínica I del seminoma clásico, pues se reserva para casos de recurrencia de la enfermedad, escenario donde se deben prescribir múltiples ciclos de cisplatino sobre el ciclo previo de carboplatino.

Es por estas razones que se ha decidido evaluar la efectividad y perfil de seguridad del cisplatino, en el escenario del seminoma clásico etapa clínica I. Durante el desarrollo del presente estudio se incluyeron a todos los pacientes con seminoma etapa clínica I, se les administró de manera adyuvante 2 ciclos de cisplatino; durante el seguimiento se determinó que esta estrategia brinda resultados óptimos en cuanto a la sobrevida libre de enfermedad, sin encontrar recurrencias significativas. Además, no se encontraron factores de riesgo significativos para la recurrencia de la enfermedad, en estos pacientes, luego de la terapia adyuvante. Por otro lado, se encontró que los niveles de toxicidad de los efectos adversos no son significativos, por lo que es una terapia viable para esta población.

2. ANTECEDENTES

2.1 TUMOR DE CÁNCER DE CÉLULAS GERMINALES TESTICULARES

El tratamiento del tumor de células germinales testiculares (TCGT) es un ejemplo de un logro salva vidas en la oncología clínica. Sin embargo, antes del advenimiento de una quimioterapia eficaz, la enfermedad metastásica era casi uniformemente fatal y el tratamiento de la enfermedad en estadio I requería disección ganglionar retroperitoneal (RPLND, por sus siglas en inglés) o radioterapia para reducir la probabilidad de recidiva¹. Un cambio radical en el tratamiento de la enfermedad metastásica se produjo después de la introducción de la quimioterapia basada en cisplatino, que, junto con avanzadas técnicas quirúrgicas post quirúrgicas, condujo a una tasa de supervivencia relativa a 10 años > 95% ². Desde la adición de cisplatino a vinblastina más bleomicina (conocido como el régimen de PVB) por Einhorn y Donahue en la Universidad de Indiana en 1974³, esta institución se ha convertido en un importante centro de referencia para el tratamiento del cáncer testicular en los EE.UU. El régimen de PVB tenía una tasa de respuesta completa del 70% con quimioterapia solamente y una tasa de respuesta completa adicional del 11% con la cirugía post quimioterapia en un estudio inicial de fase II⁴. Los ensayos posteriores de fase III⁵⁻⁷ llevaron a una adopción mundial del régimen de PVB como un estándar de atención, que eventualmente se sustituyó por un tratamiento superior con bleomicina más etopósido más cisplatino (BEP) en 1984⁸. El PVB sigue siendo aceptable como régimen de rescate si la bleomicina y la vinblastina no se han utilizado previamente, pero ya no forman parte del tratamiento de primera línea. TCGT es ahora considerado como un modelo para un cáncer curado debido al uso de atención multidisciplinaria, incluyendo la incorporación de cirugía, radioterapia y quimioterapia multifármaco².

Aproximadamente el 80% de los seminomas y el 40-50% de los no-seminomas se diagnostican en estadio clínico I⁹⁻¹¹, estadio clínico I TCGT se define como un tumor que se limita al testículo cuando el paciente post orquiectomizado, tiene niveles de gonadotropina coriónica humana normal (GCh) y α -fetoproteína normal (AFP), así como tomografía computarizada normal en estudios de imagen. La tasa de curación para el TCGT clínico en estadio I es de 99-100% ^{12,13}, sin embargo, el enfoque para el tratamiento de estos tumores sigue siendo controvertido. El uso rutinario de la quimioterapia da como resultado un tratamiento excesivo de la mayoría de los pacientes pero, por otro lado, la vigilancia activa de todos los pacientes da lugar a la necesidad de un aumento de la quimioterapia en pacientes

que experimentan recaída. Por lo tanto, ambas opciones son controvertidas, si la terapia profiláctica debe ofrecerse a todos los pacientes o si el tratamiento sólo se debe ofrecer si se presenta recaída, todavía se debate.

Existen tres opciones aceptables recomendadas por las guías para el manejo del seminoma clínico de estadio I^{14,15} - vigilancia activa, radioterapia adyuvante o quimioterapia adyuvante.

La tasa de curación es extremadamente alta del TCGT, significa que las secuelas a largo plazo de los tratamientos deben considerarse en esta población de hombres cuya expectativa de vida se extiende por muchas décadas¹⁶. Por ejemplo, los hombres con alto riesgo clínico de seminoma I tienen ~ 50% de probabilidad de recaída. Si todos ellos son tratados con 1-2 ciclos de quimioterapia sistémica, el 50% de los pacientes serán tratados excesivamente y podrían no haber necesitado terapia, también los que recaen sólo pueden ser tratados con tres ciclos de quimioterapia. Los supervivientes pueden experimentar malignidades secundarias, morbilidad cardiovascular, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, toxicidad pulmonar, hipogonadismo, infertilidad, trastornos psicológicos y del comportamiento así como trastornos cognitivos como resultado del tratamiento¹⁶. El efecto de las consecuencias tardías del tratamiento puede afectar a la capacidad de supervivencia para trabajar, a su fertilidad y calidad de vida general por lo que los médicos deben considerar estos factores en sus decisiones de tratamiento.

2.2 SEMINOMA ESTADIO CLÍNICO I

La mayoría de los pacientes con seminoma clínico en estadio I se curan con la orquiectomía sola. La radioterapia adyuvante fue el tratamiento estándar durante muchos años y fue fundamental para la curación antes de la introducción de la quimioterapia en la década de 1970. Las tasas de recaída para los pacientes con seminoma en estadio I después de la orquiectomía son ~ 10-20%¹⁷⁻¹⁹. Varios factores de riesgo independientes con valor pronóstico para el seminoma han sido objeto de investigación. Invasión de rete testis y / o el tamaño del tumor han demostrado en repetidas ocasiones que tienen un valor pronóstico en estudios independientes¹⁷⁻²¹. Mortensen et al.¹⁹ también describieron que la invasión vascular o invasión del epidídimo tenía una importancia pronóstica. GCh (gonadotropina coriónica humana) se ha utilizado como un predictor para la enfermedad de la etapa II, pero ni la supervivencia libre de enfermedad o global fueron afectadas por su nivel preoperatorio, en una serie de estudios de un centro en el Reino Unido²².

Varios grupos han desarrollado estrategias adaptadas al riesgo que incluyen dos factores predictivos independientes para la recaída: la invasión del testículo y el tamaño del tumor. El uso de una estrategia adaptada al riesgo produjo un valor pronóstico negativo para la invasión de rete testis y el tamaño del tumor, en la predicción de la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años^{17,18,23}. Warde et al.¹⁷ informaron una tasa de supervivencia libre de recaída de 5 años de 82,3% en todos los pacientes a partir de un análisis agrupado de los cuatro estudios de vigilancia realizados en Canadá, Dinamarca y el Reino Unido. Se observó un mayor riesgo de recaída en pacientes con afectación de rete testis y tumores ≥ 4 cm. En los pacientes con uno o ambos factores de riesgo, las tasas de recaída a 5 años fueron 15,9% y 31,5%, respectivamente^{17,19}. Los tumores de bajo riesgo (aquellos sin invasión de rete testis y tumor <4 cm) tienen un riesgo de recaída $\sim 4\%$ cuando se tratan con orquidectomía sola²⁴.

Sin embargo, una investigación del modelo pronóstico para el riesgo de recaída en pacientes con seminoma en estadio I dio pruebas insuficientes para apoyar los hallazgos de que un tamaño de tumor primario de ≥ 4 cm e invasión de rete testis indicaban un riesgo aumentado de recidiva^{23,25}. Por lo tanto, no se recomienda el uso rutinario de este modelo para la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con seminoma en estadio I para determinar el tratamiento adyuvante o la vigilancia activa. Sin embargo, a pesar de estas observaciones, alrededor de la mitad de los panelistas europeos en la tercera Conferencia Europea de Consenso sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Células Germinales consideraron el tamaño del tumor y la invasión del testículo útil para las decisiones de tratamiento²⁶. En la Universidad de Indiana recomiendan el mismo programa de vigilancia activa para todos los seminomas en estadio I, independientemente de la categoría de riesgo, ya que las decisiones de tratamiento basadas en la estratificación del riesgo no influyen en la supervivencia general de los pacientes con seminoma en estadio I^{17,25}. Las directrices de las asociaciones pertinentes reconocen la vigilancia activa como una opción aceptable en todos los seminomas de la etapa I, independientemente de la categoría de riesgo^{14,15}. Algunos centros todavía podrían preferir el uso de terapia adyuvante; Sin embargo, la inclinación general entre los clínicos en los centros de alto volumen es hacia la vigilancia activa.

2.3 VIGILANCIA ACTIVA

El programa de vigilancia activa en la Universidad de Indiana consiste en el examen clínico, la evaluación de los marcadores tumorales séricos (AFP, GCH) y la tomografía computarizada del abdomen cada 4 meses durante el primer año después de la orquiectomía, cada 6 meses en el segundo año y anualmente en los años 3-5. La imagen de la TC pélvica sólo es necesaria si el paciente tiene antecedentes de testículos no descendidos, herniorrafia, hernia inguinal, vasectomía u otra cirugía escrotal que altere el drenaje linfático normal y los ganglios linfáticos pélvicos, lo que podría ser el primer sitio de recaída. La vigilancia activa con TC regular se apoya en los resultados de un estudio realizado por Pandharipande et al.²⁷, en el que se informó tres veces más pérdida de esperanza de vida por cáncer testicular en pacientes que no tenían vigilancia regular con tomografía computarizada que la pérdida de esperanza de vida por malignidades inducidas por radiación²⁷. En la Universidad de Indiana se deja de realizar tomografías computarizadas después del quinto año, ya que la tasa de recaídas disminuye dramáticamente más allá de este punto de tiempo^{20,28}. No se recomienda incluir la radiografía de tórax como parte del programa de vigilancia activa, ya que las recaídas que se producen mientras los pacientes están en vigilancia activa serán detectadas por tomografía computarizada abdominal porque el modo de propagación del seminoma es desde el testículo hasta los ganglios linfáticos retroperitoneales ipsilaterales y casi nunca salta el abdomen antes de ir a los pulmones^{20,29}. En la universidad de Indiana se sugiere un monitoreo anual de seguimiento a lo largo de toda la vida, ya que estos pacientes tienen un 1-2% de riesgo de TCGT en el testículo contralateral (tanto para seminomas como no seminomas), así como un riesgo de recaída^{30,31}. El tiempo promedio para recaer es de 14 meses, la mayoría de las recaídas (70%) ocurren en los primeros 2 años^{19,32,33} y disminuyen dramáticamente más allá del quinto año^{20,28}, por lo tanto, el enfoque de la vigilancia activa se basa en la distribución de recaídas en el tiempo. Las recidivas de seminoma clínico de estadio I detectadas durante la vigilancia activa son curables con radioterapia o quimioterapia con cisplatino^{19,34,35}. La estrategia de vigilancia activa tiene como objetivo evitar los efectos adversos a largo plazo de la radioterapia o quimioterapia (infertilidad, enfermedades cardiovasculares y neoplasias secundarias). Los enfoques de vigilancia difieren entre los centros de alto volumen; algunos apoyando el uso de radiografía de tórax, difiriendo entre el intervalo de tiempo a evaluarla, al igual que con los estudios tomográficos. La adherencia a la vigilancia activa podría ser insatisfactoria, como se demostró en el estudio japonés que

involucró a 425 pacientes con seminoma en estadio I. La pérdida de 2 años, 5 años y 10 años de los pacientes a las tasas de monitoreo de seguimiento en el grupo de vigilancia activa fue 14,2, 37,8 y 71,3%, respectivamente, esta observación debe ser tomada en cuenta y una comunicación cercana con el paciente es vital durante el monitoreo de seguimiento para que el programa se cumpla³⁶.

2.4 RADIOTERAPIA ADYUVANTE

Antes del descubrimiento de la quimioterapia eficaz para TCGT metastásico, la radioterapia adyuvante fue estándar después de la orquiectomía para pacientes con seminoma en estadio I. En los últimos 20 años, la dosis y el campo de radiación se han reducido considerablemente. Sin embargo, los estudios disponibles han demostrado una tasa de recaída del 0,5-5,0% después de la radioterapia adyuvante de 20 Gy a los ganglios para-aórticos y / o para-iliacos ipsilaterales^{22,29,37}.

La mayoría de las recurrencias después de la radioterapia ocurren en los primeros 2 años después del tratamiento con predominio de propagación por encima o por debajo del campo de radiación a los ganglios linfáticos retrocrales, el mediastino posterior, los pulmones y los ganglios linfáticos supraclaviculares o pélvicos³⁸. La principal preocupación con la radioterapia adyuvante es el riesgo a largo plazo de neoplasias malignas secundarias³⁹. Los estudios realizados hasta la fecha informan un riesgo aumentado aproximadamente de dos a seis veces de neoplasias secundarias en el período de seguimiento de 10 a 15 años⁴⁰.

Un estudio de 2.629 pacientes con seminomas en estadio I tratados con radioterapia entre 1960 y 1992 de 12 centros en Europa informó un aumento gradual del riesgo de incidencia de segundo cáncer en órganos del campo de radiación³⁰. La mayoría de los segundos tumores se encontraban en la región infradiafragmática e incluían tumores en el riñón, la vejiga, el estómago, la próstata, el páncreas, el colon, el recto; el pulmón y el cáncer de pleura o linfoma también se observaron^{31,40,41}. La radiación infradiafragmática también se asocia con un triple aumento del riesgo de leucemia⁴².

Uno de los riesgos conocidos de la radioterapia es el deterioro de la espermatogénesis, que eventualmente se recupera en la mayoría de los pacientes luego de 3 años⁴³. Un estudio que evaluó el recuento de espermatozoides después del tratamiento adyuvante en la población sueca no mostró deterioro de los espermatozoides en cuanto a concentración y número total de espermatozoides 12 meses después de la radioterapia (después de la disminución inicial a los 6 meses). Se administró radioterapia a una dosis total de 25,2 Gy a los ganglios linfáticos paraaórticos e ilíacos ipsilaterales⁴⁴.

Otro de los riesgos a largo plazo es la toxicidad cardiovascular. Huddart et al.⁴⁵ informaron los resultados de un subgrupo de 230 pacientes con TCGT tratados con radioterapia a ganglios linfáticos retroperitoneales, en un estudio relacionado con la enfermedad cardiovascular como una complicación del tratamiento para TCGT. La toxicidad cardiovascular se caracterizó por la muerte por infarto de miocardio o un episodio cardíaco similar, angina o infarto de miocardio y cirugía cardíaca por enfermedad de las arterias coronarias. La mayoría de estos hombres (n = 183) recibieron radioterapia de pata de perro (así llamada por la forma característica del campo) hasta una dosis de 30 Gy para el seminoma de la etapa I; 30 pacientes (8%) en esta cohorte también recibieron radioterapia mediastínica. Los pacientes en vigilancia activa (n = 242) se utilizaron como grupo de control. Los pacientes que recibieron radioterapia tenían un riesgo significativamente mayor de tener un evento cardíaco en comparación con los que estaban en vigilancia activa (RR = 2,74, P = 0,013). Este riesgo aumenta 5-8 años después del tratamiento y continúa aumentando hasta 10 años después de la terapia⁴⁵. Beard y colaboradores⁴⁶ informaron los resultados de un estudio poblacional más amplio de 9.193 hombres diagnosticados con seminoma en estadio I de los registros de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER). La radioterapia moderna estándar para los ganglios peri-ilíacos, paraaórticos y / o ipsilaterales en esta cohorte no confirió un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular en los pacientes que lo recibieron, pero el riesgo de mortalidad por una malignidad secundaria aumentó, con un riesgo acumulado de 15 años aumentado de 2,64 % (IC del 95%: 2,19-3,16) ⁴⁷. Sin embargo, si se recibió quimioterapia adicional después de la radioterapia en pacientes que habían sufrido una recaída de la enfermedad, el riesgo acumulado de neoplasias secundarias y morbilidad cardiovascular aumentó sustancialmente al 13,9% y 9,2%, respectivamente, en el seguimiento de 20 años⁴⁸. Los resultados de un estudio de Haugnes et al.⁴⁹ también sugirieron

que la quimioterapia después de la radioterapia aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular⁴⁹.

En los años setenta y ochenta, prácticamente todos los pacientes con seminoma en estadio I recibieron radioterapia; sin embargo, en base a los riesgos a largo plazo indicados por estos informes, el uso de radioterapia adyuvante no se ha utilizado en la Universidad de Indiana durante los últimos 20 años y ha sido abandonado por muchos otros centros médicos de excelencia. Esta disminución en el uso de la radiación adyuvante es evidente a partir de una gran población evaluada en el ensayo de la base de datos nacional de cáncer de Estados Unidos de América⁵⁰. Los datos disponibles han demostrado una mejor supervivencia libre de enfermedad a cinco años con radioterapia (95,5%), pero prácticamente idéntica supervivencia global, independientemente del método de tratamiento²². Los datos de SEER confirmaron que la supervivencia caso-específica de 20 años en pacientes tratados con radioterapia u observación fue de 99,2 y 98,7%, respectivamente¹³. Por lo tanto, las diferentes estrategias de tratamiento no cambian el resultado global, sino que causan toxicidades relacionadas con el tratamiento. A pesar de la recomendación de las directrices, la mayoría de los expertos europeos no utilizan radioterapia debido a la preocupación por el desarrollo de tumores secundarios, incluso utilizando dosis reducidas de radiación y campos más pequeños que el estándar²⁶.

2.5 QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Otra opción para el tratamiento adyuvante es un ciclo de carboplatino. Una comparación de la radioterapia adyuvante con una dosis única de carboplatino mostró tasas de recaída similares de 5 años para cada tratamiento (4,0% frente a 5,3%, respectivamente) y la mayoría de las recaídas ocurrieron en el retroperitoneo. Powles et al.⁵¹ evaluaron la toxicidad a largo plazo del carboplatino adyuvante, administrado en dos ciclos o en un ciclo, en 199 pacientes tratados entre 1986 y 2007. En los primeros 5 años del estudio, los pacientes recibieron dos ciclos de carboplatino (n= 28) Pero este esquema de dosificación se cambió posteriormente a un solo ciclo, ya que los resultados de un estudio publicado por Oliver et al.⁵² sugirieron que un ciclo era suficiente (tasas libres de recaída de 94,7% y 96% a 5 años para carboplatino y radioterapia, respectivamente). La mediana de la duración del seguimiento de la cohorte fue de 9 años, lo que es relativamente corto, suponiendo que las toxicidades tardías pudieran ocurrir 20 años o más después de la quimioterapia. La terapia con carboplatino no resultó en un aumento de la mortalidad o incidencia de malignidades

secundarias en comparación con los datos de la población general del Reino Unido comparados por edad y sexo, aunque se observó una tasa de mortalidad estandarizada de 4,59 (IC del 95%: 0,56-16,6) de enfermedad cerebrovascular; sin embargo, este aumento no fue significativo. Por lo tanto, no existe asociación clara entre la quimioterapia y la enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, se necesitan informes con períodos de observación más largos de varias décadas para obtener datos sólidos sobre esta cuestión. La incidencia de tumores malignos secundarios alcanza un máximo de 10-15 años después del tratamiento y sólo el 45% de los pacientes incluidos en este estudio fueron monitoreados más allá de este punto, por lo tanto, el riesgo real de segundo cáncer podría ser insuficiente. La adición de quimioterapia a base de cisplatino a la radioterapia añade un aumento adicional en el riesgo de malignidades secundarias y enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, el papel adverso de ambas modalidades de tratamiento se identifica claramente, a pesar de que el papel de carboplatino adyuvante en el desarrollo de la toxicidad tardía aún no está claro a partir de estudios clínicos⁴⁹.

Una serie del Reino Unido proporcionó datos sobre las tasas libres de recaídas a 5 años, aumentó a 94,7% mediante el uso de carboplatino adyuvante³⁴. La quimioterapia adyuvante también aumentó las tasas de supervivencia en una cohorte grande de Estados Unidos de América³⁵, pero no cambió la supervivencia global. Los pacientes tratados con carboplatino tuvieron 98,3% de tasa libre de recidiva de 2 años, mientras que entre los pacientes bajo vigilancia la supervivencia libre de recaída a los 5 años fue de 89,2%. Sin embargo, las tasas de supervivencia global de carboplatino y la vigilancia fueron de 100% versus 98,8%, respectivamente³⁵. Algunos médicos todavía consideran que el carboplatino adyuvante es una opción viable²⁶; sin embargo, la falta de beneficio de supervivencia global y toxicidad añadida sugiere que el tratamiento con carboplatino no debe utilizarse si el paciente está dispuesto a someterse a un programa de vigilancia, a pesar de las recomendaciones de las directrices^{14,15}.

El Grupo Cooperativo de Cáncer de Células Germinales de España reclutó 744 pacientes con seminoma en estadio I en tres estudios prospectivos consecutivos entre 1994 y 2008. Los pacientes con enfermedad de alto riesgo recibieron dos cursos de carboplatino adyuvante y los pacientes con enfermedad de bajo riesgo fueron manejados bajo vigilancia activa. El programa de vigilancia consistió en historia clínica, examen físico, radiografías de tórax y análisis de los niveles de AFP y β -GCh programados en 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60

y 72 Meses después de la orquiectomía y tomografía computarizada abdominal se realizaron a los 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60 y 72 meses. Las visitas posteriores se realizaron a discreción del médico asistente. La tasa de recidiva de los pacientes en vigilancia activa fue del 14,8% y el 3,2% experimentó recidiva después de recibir carboplatino adyuvante ($P = 0,0001$). La supervivencia global libre de enfermedad a los 5 años fue del 92,3% (88,3% para los pacientes que recibieron vigilancia activa versus 96,8% para los que recibieron quimioterapia, $P = 0,0001$)¹⁸, pero los 5 años de supervivencia global no se calcularon en el análisis estadístico, por lo tanto, sólo a partir de estos datos se puede concluir la superioridad en el período sin recidiva.

La tasa de supervivencia a 5 años en centros de alto volumen alcanza el 100% independientemente de la estrategia de tratamiento⁵³⁻⁵⁵ y, por lo tanto, el resultado general no debe derivarse de datos de supervivencia libre de enfermedad solamente. No se conocen los datos de toxicidad a largo plazo con carboplatino adyuvante en la población de pacientes de este estudio, lo que constituye una preocupación en este contexto, tampoco se recopilaban datos de toxicidad a corto plazo⁵⁶.

Otra preocupación con el uso de carboplatino adyuvante en el entorno comunitario es la posibilidad de un subtratamiento de pacientes con enfermedad clínica en estadio II que parecen tener enfermedad en estadio I con ganglios linfáticos de tamaño límite, lo que podría no ser apreciado como metástasis por un clínico inexperto. Los ganglios linfáticos de tamaño limítrofe crecerán eventualmente en tamaño durante la vigilancia activa descubriendo una enfermedad en estadio II, dejando carboplatino como tratamiento insuficiente en esta situación.

3.OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

- Pronosticar la sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con seminoma etapa clínica I que reciben quimioterapia adyuvante con 2 ciclos de cisplatino.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar la tasa de recurrencia de la enfermedad, en pacientes con seminoma etapa clínica I que han recibido quimioterapia adyuvante con 2 ciclos de cisplatino.
- Pronosticar los factores de riesgo que más se asociaron a los casos de recurrencia.
- Describir los efectos adversos más importantes que presentaron los pacientes al recibir la quimioterapia adyuvante con 2 ciclos de cisplatino.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Retroprospectivo, observacional, transversal y analítico.

4.2 POBLACIÓN

Expedientes clínicos de pacientes con cáncer de células germinales testiculares, seminoma clásico etapa clínica I, que consultaron a la unidad de oncología médica, en Autonomía del IGSS, para iniciar tratamiento adyuvante con cisplatino.

4.3 SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se evaluó el total de casos de pacientes con cáncer de células germinales testiculares, seminoma clásico etapa clínica I, que consultaron a la unidad de oncología médica, en Autonomía del IGSS, para iniciar tratamiento adyuvante con cisplatino, durante el período de 2008 a 2017. . Estratificándolos por factores de riesgo, tamaño del tumor mayor a 4cms, invasión de rete testis y niveles preoperatorios de marcadores tumorales. Se excluirán a los pacientes que hayan recibido otro tipo de terapia adyuvante.

4.4 UNIDAD DE ANÁLISIS

Expedientes clínicos de pacientes de todas las edades, con cáncer de células germinales testiculares, seminoma clásico etapa clínica I, que consultaron a la unidad de oncología médica, en Autonomía del IGSS, para iniciar tratamiento adyuvante con cisplatino. Se evaluaron la supervivencia libre de la enfermedad, casos de recurrencia de la enfermedad y factores de riesgo como tamaño testicular mayor a 4cms, niveles de marcadores tumorales preoperatorios, e invasión a rete testis; se evaluará también los efectos adversos reportados en los expedientes clínicos.

4.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y CLASIFICACIÓN

- Pacientes de cualquier edad.
- Pacientes de sexo masculino.
- Pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de células germinales testiculares, seminoma clásico etapa clínica I, que consultaron a la unidad de oncología médica, en Autonomía del IGSS, para iniciar tratamiento adyuvante con cisplatino.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que recibieron otro tipo de terapia adyuvante diferente a cisplatino.
- Localización extragonadal del tumor.
- Pacientes con menos de 5 años en vigilancia.

4.6-4.7 TABLA 1. CONCEPTUACIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Escala de medición	Indicador
Sobrevida libre la enfermedad	Tiempo libre de enfermedad desde el tratamiento.	Mayor a 5 años. Dato obtenido del expediente clínico.	• Categórica	• Nominal	• Si • No
Recurrencia de la enfermedad	Evidencia de enfermedad tumoral en un paciente previamente sano, que recibió tratamiento adyuvante.	Evidencia de actividad tumoral. Dato obtenido del expediente clínico.	• Categórica	• Nominal	• Si • No
Tamaño del tumor	Mayor a 4 centímetros.	Mayor a 4 centímetros.	• Categórica	• Nominal	• Si • No
Invasión a rete testis	Invasión tumoral a la estructura anatómica, que comprende una red de anastomosis de los túbulos seminíferos a los conductos eferentes.	Dato proporcionado por el expediente clínico (reporte de patología).	• Categórica	• Nominal	• Si • No

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Niveles séricos de marcadores tumorales preoperatorios	Niveles de lactato deshidrogenasa, alfafetoproteína, sub unidad beta de la gonadotropina coriónica humana; niveles elevados se han asociado a mayor recurrencia de la enfermedad.	Dato proporcionado por expediente clínico. Niveles por encima del rango normal.	• Categórica	• Nominal	• Si • No
Efectos adversos asociados al cisplatino.	Efectos adversos descritos en más del 10% de los pacientes: Náusea Vómitos Nefrotoxicidad Ototoxicidad Mielosupresión Anafilaxia	Dato proporcionado por expediente clínico.	• Categórica	• Nominal	• Si • No
T2 o mayor	Invasión a túnica vaginalis, epidídimo y estructuras linfovascuales	Dato proporcionado por expediente clínico.	• Categórica	• Nominal	• Si • No

4.8 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

- 1) El primer instrumento utilizado fue la base de datos de los casos de cáncer de células germinales testiculares del período de 2008 a 2017 del sistema MEDI IGSS, a partir del cual se obtendrán los datos para las variables de interés.
- 2) El segundo instrumento fue una base de datos de Excel y PSPP versión 1.0.1, que contempló las variables del estudio, para responder a los objetivos planteados.

4.9 PROCEDIMIENTO PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Primera etapa: obtención de aval institucional

- 1.) Se solicitó el aval de las autoridades del comité docente de Medicina Interna del IGSS, para la aprobación del protocolo de investigación.
- 2.) Se solicitó el aval de la Facultad de Ciencias Médicas, en el área de postgrado.
- 3.) Se solicitó el aval de las autoridades de la consulta externa de oncología médica, en Consulta externa del IGSS , “La Autonomía”

Segunda etapa: preparación y estandarización del instrumento de recolección de datos

- 4.) Se creó una plantilla en Microsoft Excel, preliminar, para evaluar su funcionalidad para la recopilación de datos.

Tercera etapa: identificación de pacientes y recolección de datos

- 5.) Se tomaron en cuenta a todos los casos de cáncer de células germinales testiculares de la unidad de oncología médica del IGSS, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

Cuarta etapa: proceso de datos y realización de análisis estadístico

- 6.) Se realizó un análisis de los datos obtenidos, y se tabularan los resultados y se analizarán las relaciones entre las variables.

4.10 ALCANCES Y LÍMITES Y ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Alcances

En Guatemala, no se cuenta con información sobre la utilidad del cisplatino como terapia adyuvante en el escenario clínico del seminoma clásico etapa clínica I. Por lo que este estudio podrá informar sobre la sobrevida global de la enfermedad y la tasa de recurrencia así como de efectos adversos asociados a esta terapia. Las guías clínicas no reconocen esta opción para países en desarrollo, como lo es Guatemala, en donde el acceso al carboplatino no es una opción para todos. Así como la vigilancia activa, que es difícil de alcanzar en países con pobre educación de salud pública sobre la prevención de la enfermedad.

Límites

El presente estudio tendrá la limitante de proporcionar información solamente para la población guatemalteca que consulte al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, tomando en cuenta varios aspectos con respecto a esta población. Por ejemplo el estatus socioeconómico, pues no será posible extrapolar la información a una población que tenga dificultad para acceder al uso de servicios de salud en las distintas comunidades del país. Por otro lado la vigilancia de efectos adversos reproductivos, se verá limitada, pues no se cuenta con la logística establecida en la unidad donde fueron evaluados estos pacientes, para la evaluación del conteo y calidad de espermatozoides.

Aspectos éticos de la investigación

Los datos obtenidos de los expedientes clínicos, se utilizarán de manera discreta y con la única finalidad de obtener los resultados científicos buscados con esta investigación. Los resultados del estudio serán expuestos únicamente a la comunidad científica del comité docente y de investigación de la Facultad de Ciencias Médicas de la USAC, y al postgrado de Medicina Interna del IGSS.

4.11 PLAN DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE INFORMACIÓN

- 1.) Se elaboró una plantilla para el ingreso de datos obtenidos de los instrumentos de investigación, en el programa PSP version 1.0.1. Se ingresarán los datos a la base de datos.
- 2.) Los resultados del estudio se analizaron de acuerdo con los objetivos y variables de la investigación. Para el análisis de los datos, se hizo una descripción inicial de los pacientes, según variables demográficas, clínicas.
- 3.) Se ordenaron y presentaron los datos en tablas o gráficos, según el tipo de variable, para observar la distribución general de los valores encontrados en cada una de las variables del estudio. Se repetirá el mismo procedimiento según categorías y estratos de interés.

Para las variables de interés del estudio se presentaron, además del porcentaje o media, intervalos de confianza al 95%. El objetivo del estudio fue encontrar un evento a lo largo del tiempo, en este caso la sobrevida libre de enfermedad, luego de dar la terapia adyuvante con cisplatino. Por lo que se utilizó regresión logística con el estadístico de Wald, para encontrar dicho evento en el tiempo. Se representó de manera gráfica por medio de Kaplan Meier. Dado que también se buscó estimar la tasa de recurrencia y evaluar la posible predicción de dicho evento, se evaluaron posibles factores de riesgo, por medio de regresión logística binaria utilizando el estadístico R^2 de Cox y Snell.

5. RESULTADOS

Esta sección se compone a su vez de dos partes, la primera que da a conocer en forma breve cómo es la muestra de pacientes estudiados, y a continuación se presentan los resultados obtenidos con las variables investigadas.

Caracterización de la muestra

La totalidad de pacientes que se investigaron en el estudio fue de 49.

Las características basales de los pacientes encuentran en la tabla 2. La media de edad de los pacientes fue de 32.47 años con desviación estándar de 7.35 años; solamente dos (4%) de los pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad; uno de los pacientes presentó recurrencia ganglionar regional en el período de 12 meses de iniciada la terapia adyuvante, mientras que otro paciente presentó recurrencia ganglionar y pulmonar en el período de 29 meses de iniciada la terapia adyuvante. Dentro de los factores de riesgo, tabla 2., para la recurrencia del seminoma, que han sido descrito por algunos autores, han figurado el tamaño

TABLA 2.

Característica	N (%)	R ² Cox y Snell	P VALOR
Edad - años	32.47 +/- 7.35	0.293	0.238
Sexo Masculino	49 (100)	---	---
Tamaño del Tumor > 4cm.	23 (46.9)	0.293	0.132
Invasión a Rete Testis	5 (10.2)	0.293	0.061
Marcadores tumorales prequirúrgicos elevados	48 (98)	0.293	0.833
T2 o mayor	16 (33)	0.293	0.851
Recurrencia	2 (4)	---	---
Recurrencia ganglionar regional	1(2)	---	---
Recurrencia ganglionar y pulmonar	1(2)	---	---
Tiempo de seguimiento Seguimiento > 5 años	27 (55)		

Tabla 2. Características demográficas y R² de Cox y Snell, para variables consideradas factores de riesgo, no se observa diferencia estadísticamente significativa, por lo que el modelo no predice el evento de recurrencia.

de tumor mayor a 4cms, invasión a rete testis y presentar niveles elevados de marcadores tumorales; en esta ocasión se evaluaron estos mismos factores de riesgo así como presentar

un nivel de T mayor a 2 y la edad, todos estos factores presentaron un valor de $P > 0.05$.

La media de sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de células germinales, seminoma clásico I, tratados con dos ciclos de cisplatino, fue de 92.74%, con un intervalo de confianza del 95% de 88.32% a 97.17%, ver tabla 3 y figura 1 paneles A y B.

Tabla 3.

Estimado	Media sobrevivencia global		
	Error estándar	95% intervalo de Confianza	Límite superior
		Límite inferior	
92,74	2.25	88.32	97.17

TABLA 3. Media de Sobrevivencia global, corresponde a 92,74%, con 95% del intervalo de confianza, límites del 88 al 97%. Sobrevivencia global con 2 ciclos de cisplatino como terapia adyuvante.

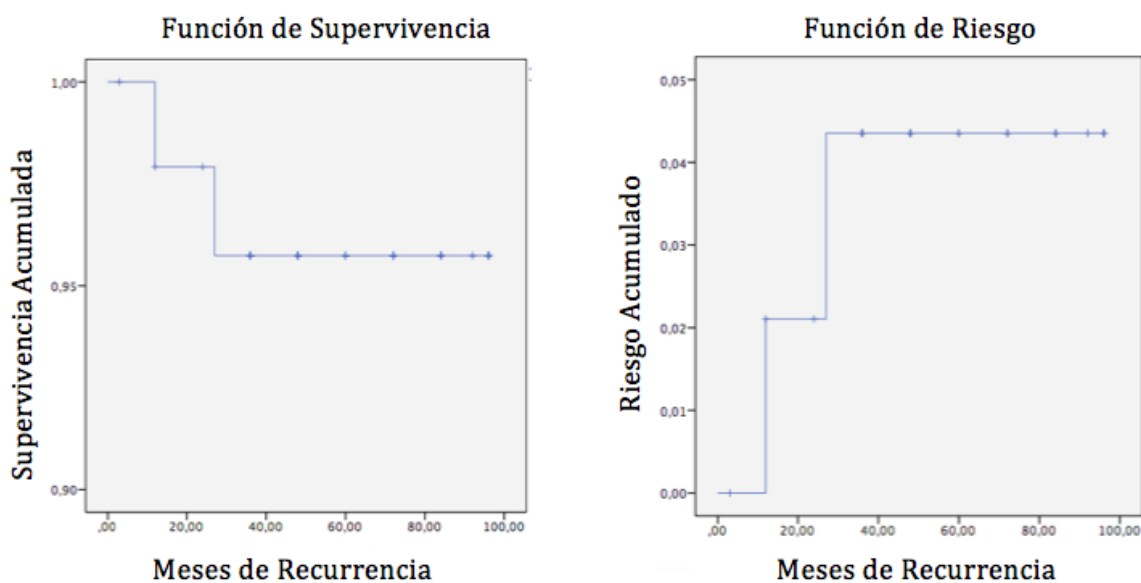


Figura 1. Panel A, representación del estadístico de Wald, por medio de la gráfica de Kaplan Meier, en donde se observa, la supervivencia acumulada (aparición del evento recurrencia) a lo largo del tiempo (meses). Panel B. Representación gráfica de la ocurrencia del evento (riesgo acumulado de recurrencia) a través del tiempo (meses).

Un 53% de los pacientes presentó eventos adversos descritos para el cisplatino, tabla 4, ninguno de estos eventos fue considerado que amenazara la vida del paciente o que lo llevara a hospitalización.

El evento adverso más prevalente fue náusea en un 53%, seguido de vómitos en un 16%, el total de los pacientes con eventos adversos presentó náusea y 8 de estos pacientes presentó también vómitos.

Tabla 4.

Evento	N = 49 (%)
Evento adverso –No. de pacientes	26 (53)
Evento adverso serio - No. de pacientes	0
Evento adverso que llevara a la discontinuación de la terapia – No. de pacientes	0
Evento adverso	
Náusea	26 (53)
Vómitos	8 (16)

Tabla 4. Hallazgos de seguridad. Evento adverso serio fue definido como cualquiera que resultara en muerte, amenazara la vida, requiriera admisión hospitalaria, o resultara en incapacidad.

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La supervivencia libre de enfermedad encontrada en este estudio, fue de 92,7%, con un intervalo de confianza de 95% de 88.3 a 97.17%. Este hallazgo demuestra que lo cual demuestra no ser inferior a lo que encontró Powles et. al⁵¹ en su estudio comparado la sobrevida global de los pacientes tratados con carboplatino versus radioterapia.

Los hallazgos de este estudio, permiten evidenciar que un 96% de los pacientes que reciben quimioterapia adyuvante en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, se encuentra libres de recurrencia de la enfermedad a los 5 o incluso 9 años evaluados en este estudio, luego de recibir cisplatino como terapia adyuvante. La cual es una tasa libre de recurrencia similar a la que se presenta en la evidencia encontrada con carboplatino, en el Reino Unido (94.7%)³⁴ y en Estados Unidos de América (98.8%)³⁵ como terapia adyuvante en el mismo escenario, siendo congruente con el estudio de Powles et al.⁵¹, cuando demostraron los resultados del carboplatino en este mismo escenario.

Los casos que presentaron recurrencia de la enfermedad fueron en el año 1 y a los 2 años y medio, dentro la literatura se describen casos de recurrencia con un

porcentaje importante hasta los 5 años, característica que se comparte con este estudio. Así mismo uno de los sitios de recurrencia fue a nivel ganglionar regional, en el caso del paciente que presentó el evento al año, lo cual también se encuentra descrito en la literatura como el sitio de recurrencias tempranas.⁵¹

Fueron evaluados los factores de riesgo que podrían resultar como predictores de recurrencia: tamaño del tumor mayor a 4cms, invasión a rete testis, marcadores tumorales pre quirúrgicos elevados, estadio T mayor a 2 y edad. Los primeros tres factores de riesgo están descritos por varios autores^{17,18,23}. Por otro lado otros datos no apoyan esta tendencia, por haber encontrado información insuficiente²⁵. Sin embargo en la tercera Conferencia Europea de Consenso sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Células Germinales consideraron el tamaño del tumor y la invasión del testículo útil para las decisiones de tratamiento²⁶. En este estudio el análisis de estos factores en la regresión logística por el estadístico R^2 de Cox y Snell, no se encontró significancia para cada uno de estos factores ni en conjunto, por lo que no se encontró un adecuado índice de predicción.

Dentro de los eventos adversos más temidos de esta terapia a largo plazo, se encuentran las segundas neoplasias, los eventos cardiovasculares y alteraciones del conteo y movilidad de los espermatozoides. En este estudio los pacientes con mayor tiempo de diagnóstico y exposición al cisplatino, presentaron 9 años de seguimiento, en los cuales no se ha presentado el evento de segunda neoplasia ni eventos cardiovasculares. En cuanto a alteraciones de fertilidad, no se han realizado estudios en estos pacientes.

Los principales eventos adversos encontrados en este estudio, fue náusea en un 53% de los pacientes, así como vómitos en un 16%. Estos efectos adversos no presentaron un grado que necesitara hospitalización. No se reportaron eventos adversos serios agudos, como por ejemplo neutropenia grave o nefrotoxicidad. Siendo esta la experiencia de la unidad de oncología médica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, se puede decir que el cisplatino es una opción segura y efectiva para el tratamiento adyuvante de pacientes con diagnóstico de seminoma clásico etapa

clínica I, a 9 años de seguimiento y 5 años de seguimiento. Aún queda por ser evaluado el seguimiento a 20 años, para buscar asociaciones con eventos tardíos como segundas neoplasias o afección cardiovascular.⁴⁹

Por otro lado en un futuro podría evaluarse los mismos objetivos de este estudio con solamente un ciclo de cisplatino, tal como Oliver et al.⁵², demostró la no inferioridad de este esquema con carboplatino.

7. CONCLUSIONES

- La sobrevida libre de enfermedad en los pacientes tratados con 2 ciclos adyuvantes de cisplatino fue del 92.7%.
- La tasa de recurrencia de los pacientes que recibieron 2 ciclos adyuvantes de cisplatino fue de 4%, encontrando solamente 2 casos que presentaron dicho evento.
- No se encontró un factor de riesgo que predijera la recurrencia de la enfermedad, luego de evaluar el tamaño del tumor, invasión a rete testis, edad o niveles pre quirúrgicos de marcadores tumorales.
- Los principales efectos adversos encontrados fueron náusea y vómitos, sin encontrar efectos serios que pusieran en riesgo la vida de los pacientes.

8. RECOMENDACIONES

- Evaluar la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con seminoma I, con esquema de solamente un ciclo de cisplatino.
- Realizar estudios de fertilidad antes y después de la terapia de cisplatino, pues es un evento adverso que modifica la calidad de vida los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hanna N, Einhorn L. Testicular cancer: a reflection on 50 years of discovery. *J. Clin. Oncol.* (en línea). 2014 (citado mar 2016); 32, 3085–3092. doi: 10.1200/JCO.2014.56.0896
2. Einhorn L, Donohue J. *Cis*-diammine- dichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann. Intern. Med.* (en línea). 1977 (citado mar 2016); 87, 293–298. doi: 10.7326/0003-4819-87-3-293
3. Einhorn L, Williams, S. D. Combination chemotherapy with *cis*-dichlorodiammineplatinum(II) and adriamycin for testicular cancer refractory to vinblastine plus bleomycin. *Cancer Treat. Rep.*(en línea). 1978 (citado mar 2016); 62, 1351–1353. doi: [https://doi.org/10.1016/S0305-7372\(82\)80081-9](https://doi.org/10.1016/S0305-7372(82)80081-9)
4. Einhorn L, Williams S. Chemotherapy of disseminated testicular cancer. A random prospective study. *Cancer.* (en línea). 1980 (citado mar 2016); 46, 1339–1344. doi/pdf/10.1002/1097-0142(19800915)
5. Stoter G, Williams S. High-dose versus low-dose vinblastine in cisplatin-vinblastine-bleomycin combination chemotherapy of non-seminomatous testicular cancer: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.* (en línea). 1986 (citado mar 2016); 4, 1199–1206. doi: 14.1956/423523-7685(80)456
6. Einhorn L, Williams S, Troner, M., Birch, R. & Greco, F. A. The role of maintenance therapy in disseminated testicular cancer. *New Engl. J. Med.* (en línea). 1981 (citado mar 2016) 305, 727–731. doi:25.235/425/235/048(42)23
7. Williams S, Einhorn L. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *New Engl. J. Med.* (en línea). 1987 (citado mar 2016); 316, 1435–1440. doi:10.1056/NEJM198706043162302
8. Josefsen D, Fossa S. The management strategies for stage I seminoma. *Clin. Oncol.* (en línea). 2005 (citado mar 2016);17, 539.doi:10.1200/JCO.2005.01.9810

9. Dearnaley D, Huddart R, Horwich, A. Regular review: managing testicular cancer. *BMJ* (en línea). 2001 (citado en mar 2016); 322, 1583–1588. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7302.1583>
10. Verhoeven R, Elrich F, Fitzgerald G, Ward R. Markedly increased incidence and improved survival of testicular cancer in the Netherlands. *Acta Oncol.* (en línea). 2014 (citado mar 2016); 53, 342–350. doi: 10.3109/0284186X.2013.819992
11. Daugaard G, Dominique S, Percy W. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. *J. Clin. Oncol.* (en línea). 2014 (citado mar 2016); 32, 3817–3823. doi: 10.1200/JCO.2013.53.5831.
12. Jones G., Matt C., Collins I. Overall survival analysis of adjuvant radiation versus observation in stage I testicular seminoma: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis. *Am. J. Clin. Oncol.* (en línea). 2013 (citado mar 2016); 36, 500. doi: 10.1097/COC.0b013e318254950a.
13. Albers P, Alpert G, Pike F, Restrepo J. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *Eur. Urol.* (en línea). 2015 (citado mar 2016); 68, 1054–1068. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.044
14. Motzer R, Bryant K. Testicular Cancer, Version 2.2015. *J. Natl Compr. Cancer Netw.* (en línea). 2015 (citado mar 2016);13, 772–799. doi: 10.1016/natl.nwt.2015.23.355
15. Travis L, Giocco R. Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendations. *J. Natl Cancer Inst.* (en línea). 2010 (citado mar 2016); 102, 1114–1130. doi: 10.1093/jnci/djq216
16. Warde P, Bucci F, Antonello I. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J. Clin. Oncol.* (en línea). 2002 (citado mar 2016); 20, 4448–4452. doi: 10.1200/JCO.2002.01.038
17. Aparicio J, Reyes V, Cruz M. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma: a new nomogram derived from three consecutive, risk-adapted studies from the Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG). *Ann. Oncol.* (en línea). 2014 (citado mar 2016); 25, 2173–2178. doi: 10.1093/annonc/mdu437

18. Mortensen M, Jacopo E. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur. Urol.* (en línea). 2014 (citado mar 2016); 66, 1172–1178. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.001
19. von der Maase H, Stock J. Surveillance following orchidectomy for stage I seminoma of the testis. *Eur.J. Cancer* (en línea).1993 (citado mar 2016); 29A, 1931–1934. doi.org/10.1159/000090493
20. Dieckmann K, Marlutti L, Maidbronn O. Testicular seminoma clinical stage 1: treatment outcome on a routine care level. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* (en línea). 2016 (citado abr 2017);142, 1599–1607. doi: 10.1007/s00432-016-2162-z
21. Coleman J. M, Coleman R. E, Turner, A. R, Radstone, C, Champion, A. E. The management and clinical course of testicular seminoma: 15 years' experience at a single institution. *Clin. Oncol.* (en línea). 1998 (citado abr 2017); 10, 237–241. doi: 10.1016/S0936-6555(98)80007-1
22. Chung P, Bonatto E, Tash R. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer Med.*(en línea). 2015 (citado abr 2017); 4, 155–160. doi: 10.1002/cam4.324
23. Dorisdottir, K, Riscine P. Prognosis of relapse in Classic Seminoma. *Germ Tum.* (en línea). 2011 (citado abr 2017); 12, 88-93. doi: 10.3892/ol.2015.4065
24. Chung P, Wong U. Prognostic factors for relapse Testicular Tumor Working Group. *J. Clin. Oncol.* 17, in stage I seminoma managed with surveillance: a validation study. *J. Clin. Oncol. Abstr.* (en línea). 2010 (citado abr 2017); 28, 4535. doi: 10.1200/jco.2010.28.15_suppl.4535
25. Tandstad T., Thorisdottir M. Management of seminomatous adjuvant treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann. Oncol.*(en línea). 2013 (citado abr 2017); 24, 878-888. doi: 10.1093/annonc/mds579
26. Beyer, J. Brenner G, von Lichtenstein B. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann. Oncol.* (en línea). 2013 (citado abr 2017); 24, 878-888. doi: 10.1093/annonc/mds579.
27. Pandharipande P, Pappadopoulos F, Geraldine G. Patients with testicular cancer undergoing CT surveillance demonstrate a pitfall of radiation-induced cancer risk estimates: the timing paradox. *Radiology.* (en línea). 2013 (citado abr 2017); 266, 896-904. doi: 10.1148/radiol.12121015

28. Kobayashi K, Miamoto H. Oncological outcomes in patients with stage I testicular seminoma and nonseminoma: pathological risk factors for relapse and feasibility of surveillance after orchiectomy. *Diagn. Pathol.*(en línea). 2013 (citado abr 2017); 8, 57. doi: 10.1186/1746-1596-8-57.
29. Satoni R, Sazza J, Briattore P. Stage I seminoma of the testis: a bi-institutional retrospective analysis of patients treated with radiation therapy only. *BJU Int.* (en línea). 2013 (citado abr 2017); 92, 47-52. doi: 10.1186/1746-1596-8-57.
30. Horwich A, Kennedy F, Donahue S. Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma. *Br. J. Cancer.* (en línea). 2014 (citado abr 2017); 110, 256-263. doi: 10.1038/bjc.2013.551.
31. Travis L, Cummins S. Second cancers among 40576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J. Natl Cancer.* (en línea). 2005 (citado abr 2017); 97, 1354-1365. doi:10.1093/jnci/dji278
32. Cummins S, Yau T, Huddart R, Dearnaley, D, Howirch A. Surveillance in stage I seminoma patients: a long- term assessment. *Eur. Urol.* (en línea). 2010 (citado abr 2017); 57, 673-678. doi: 10.1016/j.eururo.2009.06.006
33. Warde P, Cummins S, Huddart R, Should surveillance be considered the standard of care in stage I seminoma? *J. Clin. Oncol.* (en línea). 2005 (citado abr 2017); 23, 4520. doi: 10.1200/jco.2005.23.16_suppl.4520
34. Oliver R, Yao M, Haddaway F. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE 19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214) *J. Clin. Oncol.* (en línea) 2011 (citado abr 2017); 29, 957-962. doi: 10.1200/JCO.2009.26.4655
35. Soper, M, Tyron F, Buonafina G. Observation versus adjuvant radiation or chemotherapy in the management of stage I seminoma: clinical outcomes and prognostic factors for relapse in a large US cohort. *Am. J. Clin. Oncol.* (en línea) 2014 (citado abr 2017); 37, 356-359. doi: 10.1097/COC.0b013e318277d839

36. Endo T, Donno R, Soter G. Risk factors for loss to follow-up during active surveillance of patients with Stage I seminoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* (en línea). 2014 (citado abr 2017); 44, 355-359. doi.org/10.1093/jjco/hyu001
37. Jones W, James R, Ferzet F. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of Stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE 18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942. *J. Clin. Oncol.* (en línea). 2015 (citado abr 2017); 23, 1200-1208. doi:10.1200/JCO.2005.08.003
38. Leung E, Lau R, Chang W. Treatment burden in stage I seminoma: a comparison of surveillance and adjuvant radiation therapy. *BJU Int.* (en línea). 2013 (citado abr 2017); 112, 1088-1095. doi.org/10.1111/bju.12330
39. Travis L, Cummins S. Second malignant neoplasms and cardiovascular disease following radiotherapy. *J. Natl Cancer Inst.* (en línea). 2012 (citado abr 2017); 104, 357-370. doi: 10.1093/jnci/djr533
40. Hauptmann M, Geradi R. Increased stomach cancer risk following radiotherapy for testicular cancer. *Br. J. Cancer* (en línea). 2015 (citado abr 2017); 112, 44-51. doi: 10.1038/bjc.2014.552
41. Fung C, Fossa S. D, Beard C. J, Travis, L. B. Second malignant neoplasms in testicular cancer survivors. *J. Natl Compr. Cancer Netw.* (en línea). 2015 (citado abr 2017); 10, 545-556. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.05.002
42. Travis, L, Cummins S, Fossa S. Treatment-associated leukemia following testicular cancer. *J. Natl Cancer Inst.* (en línea). 2000 (citado abr 2017); 92, 1165-1171. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.14.1165>
43. Fossa S, Travis L, Fung G. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma; a Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. *J. Clin. Oncol.* (en línea). 1999 (citado abr 2017); 17, 1146. doi:10.1200/JCO.1999.17.4.1146

44. Weibring K, Djokovich R, Salgado O. Sperm count in Swedish clinical stage I testicular cancer patients following modern adjuvant treatment. *ASCO Meet. Abstr.* (en línea). 2016 (citado abr 2017); 34, 4542. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4542
45. Huddart R, Restrepo G. Cardiovascular disease as a long term complication of treatment for testicular cancer. *J. Clin. Oncol.* (en línea). 2003 (citado abr 2017); 21, 1513-1523. doi:10.1200/JCO.2003.04.173
46. Be aard C, Jonart F, Ursu R. Follow-up management of patients with testicular cancer: a multidisciplinary consensus-based approach. *J. Natl Compr. Cancer Netw.* (en línea). 2015 (citado abr 2017); 13, 811-822. doi: 10.1016/j.eururo.2007
47. Beard C, Ursu R, Zach T. Outcomes in stage I testicular seminoma: a population-based study of 9193 patients. *Cancer* (en línea). 2013 (citado abr 2017); 119, 2771-2777. doi: 10.1002/cncr.28086
48. van den Belt-Dusebou A, Jones R, Stock J. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J. Clin. Oncol.* (en línea). 2007 (citado abr 2017); 25, 4370-4378. doi: 10.1200/JCO.2006.10.5296
49. Haugnes H, Rickson J, Gert F. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J. Clin. Oncol.* (en línea) 2010 (citado abr 2017); 28, 4649-4657. doi: 10.1200/JCO.2010.29.9362
50. Waingankar N, Wermerainer F. The use of radiation for stage I seminoma: analysis of the National Cancer Database. *ASCO Meet. Abstr.* (en línea). 2015 (citado abr 2017); 33, 385. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.017

51. Powles T, Gnoles E. The long-term risks of adjuvant carboplatin treatment for stage I seminoma of the testis. *Ann. Oncol.* (en línea). 2008 (citado abr 2017); 19, 433-447. doi:10.1093/annonc/mdm540
52. Oliver, R. Cummins S, Travis L. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* (en línea). 2015 (citado abr 2017); 366, 293-300. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66984-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66984-X)
53. Horwich A, Shipley, J, Huddart R. Testicular germ-cell cancer. *Lancet* (en línea). 2006 (citado abr 2017); 367, 754-765. doi:10.1016/S0140-6736(06)68305-0
54. Chung P, Wang R, Chang P, Management of stage I seminomatous testicular cancer: a systematic review. *Clin. Oncol.* (en línea). 2016 (citado ene 2018); 22, 6-16. doi: 10.1016/j.clon.2009.08.006
55. Aparicio, J. and Diaz, R. Managemet options for stage I seminoma. *Expert Rev. Anticancer Ther.* (en línea). 2014 (citado ene 2018); 10, 1077-1085. <https://doi.org/10.1586/era.10.82>
56. Fung C, Fossa L, Dietrich I. Cardiovascular disease mortality after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a popultion-based study. *J. Clin. Oncol.* (en línea) 2015 (citado ene 2018); 33, 3105-3115. doi: 10.1200/JCO.2014.60.3654.

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE DE DOS CICLOS DE CISPLATINO EN PACIENTES CON SEMINOMA CLÁSICO ESTADIO CLÍNICO I" para propósitos de consulta académica. Sin Embargo, quedan Reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.