



Manejo de los tumores germinales seminomatosos en estadio I: análisis comparativo

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



■ RESUMEN

Introducción: Se calcula que el 70% de los pacientes con tumores seminomatosos se diagnostica en estadio I. De éstos, sólo 15% a 20% presenta micrometástasis, lo que ha suscitado controversias éticas por los efectos secundarios de sobretratar a 80% a 85% de los pacientes.

Objetivo: Valorar la evolución de los pacientes con seminoma en estadio I de acuerdo con el tratamiento posterior a la orquiectomía.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, con análisis comparativo de recurrencia de acuerdo con el tratamiento administrado y los factores de riesgo.

Resultados: Se identificaron 57 (67%) pacientes en estadio I. La media de seguimiento fue de 73 meses. Se mantuvo la vigilancia en 66%; 11% recibió quimioterapia y 23% radioterapia profiláctica. El periodo libre de enfermedad observado en el grupo de vigilancia fue de 70% a cinco años vs 100% en los otros grupos. Presentó recurrencia 18% de los pacientes. Al analizar los factores de riesgo, se observó una diferencia significativa para el tamaño tumoral mayor de 4 cm ($p < 0.0006$) y la invasión a la rete testis ($p < 0.0009$).

Conclusiones: El manejo de los pacientes con seminoma común en estadio I debe determinarse con base en los factores de riesgo.

Palabras clave: seminoma, estadio I, tratamiento del seminoma, México.

■ ABSTRACT

Introduction: An estimated 70% of seminomatous tumor patients are diagnosed in stage I and only 15-20% will present with micrometastasis. This has led to an ethics controversy concerning the secondary effects of overtreating 80-85% of patients.

Objective: To evaluate stage I seminomatous tumor progression in patients in relation to treatment after orchiectomy.

Materials and methods: A cross-sectional study with a comparative recurrence analysis in relation to treatment and risk factors was carried out.

Results: A total of 57 patients (67%) were identified in stage I. Mean follow-up time was 73 months. Treatment for 66% of patients was surveillance, 11% received chemotherapy and 23% received prophylactic radiotherapy. Seventy percent of patients in the surveillance group were free from disease at 5 years vs. 100% of patients in the other groups. Eighteen percent of patients presented with recurrence. In risk factor analysis, significant difference was found in relation to tumors larger than 4 cm ($P < 0.0006$) as well as invasion of the rete testis ($P < 0.0009$).

Conclusions: Management of patients with stage I classic seminoma should be determined in relation to risk factors.

Key words: seminoma, stage I, seminoma treatment, Mexico.



Divisiones de Urología e Investigación.

Correspondencia: Dr. Héctor Camarena Reynoso. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Secretaría de Salud. Calzada de Tlalpan

4800. Colonia Sección XVI. CP. 14000. Delegación Tlalpan. México, D. F. Teléfono: 4000-3044. Celular 044-55-3999-9319. Correo electrónico: hectorcamarena@gmail.com

■ INTRODUCCIÓN

Los tumores testiculares germinales seminomatosos representan aproximadamente el 1% de los tumores en el varón.¹ Es una de las neoplasias sólidas más curables y sirve como ejemplo del tratamiento multimodal e interdisciplinario del cáncer.² De manera característica, se presentan en la cuarta década de la vida como tumores de crecimiento indoloro. Son muy sensibles a la radioterapia y quimioterapia, por lo que en estadios bajos se espera una evolución muy favorable e incluso la curación en la mayoría de los pacientes.³

Se estima que el 70% de los pacientes se diagnostica en estadio I.4 El patrón de diseminación del testículo es característico y se extiende primero al plano retroperitoneo y a continuación al mediastino.⁵ La media de tiempo para la recurrencia es de 12 a 15 meses. El 96% de los pacientes que presentan recurrencia lo hace en el retroperitoneo o la región inguinal.⁵ Por este motivo, la radioterapia adyuvante paraaórtica y de la región pélvica ipsolateral (en palo de hockey) posorquiectomía ha sido casi siempre el tratamiento de elección.

De los sujetos en estadio I, sólo 15% a 20% experimenta micrometástasis después de la orquiectomía, lo cual ha suscitado consideraciones éticas en relación con los efectos de sobretreatar de 80% a 85% de los pacientes.⁵⁻¹⁰ En virtud del diagnóstico en edad fecunda de la mayoría de los enfermos, una larga supervivencia esperada, la disponibilidad de la TAC durante el seguimiento, las terapias de salvamento efectivas y la carcinogénesis potencial secundaria a la radioterapia, en los últimos años se han buscado modificaciones a los esquemas de radioterapia con la aplicación de dosis menores y terapias alternativas.⁷⁻⁹ La radioterapia incrementa al doble el riesgo de fallecer por cardiopatía 15 años tras el inicio de la terapéutica, así como el riesgo de una segunda neoplasia, algo que se ha observado en 18% de los pacientes hasta 25 años después.¹⁰⁻¹⁸

En México existe escasa información publicada acerca del resultado del manejo de los pacientes con seminomas en estadio I. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas Salvador Zubirán (INCMSZ) encontró una supervivencia específica de la causa del 100% y, en general, del 88%. Esta institución recomendó radioterapia rigurosa en pacientes con factores de riesgo y vigilancia como medida segura de tratamiento en personas sin factores de riesgo.¹⁹⁻²¹

■ OBJETIVO

Valorar la evolución de los pacientes con seminomas en estadio I de acuerdo con el tratamiento posterior a la orquiectomía: radioterapia, quimioterapia o vigilancia.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, con análisis comparativo de recurrencia de acuerdo con el tratamiento

administrado y los factores de riesgo. Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de neoplasia testicular, tratados en la institución de los autores de enero de 1989 a octubre de 2008. Se incluyó a los sujetos con resultado histopatológico corroborado de tumor germinal seminomatoso típico puro, incluidos los pacientes con componente de sincitiotrofoblasto, en estadio I según la TNMS 2002, con expedientes y seguimientos completos. El estadio se determinó en la institución de este equipo de trabajo, para lo cual se utilizaron los hallazgos histopatológicos, radiografía de tórax, marcadores tumorales posorquiectomía (DHL, AFP y BHGC) y TAC abdominopélvica. No se incluyó a los individuos con seminoma anaplásico, espermatocítico o con componentes no seminomatosos, así como a los enfermos con expediente y seguimiento incompletos.

Todos los pacientes analizados en este estudio se sometieron a orquiectomía radical inguinal. Las personas con indicación de radioterapia se enviaron al servicio de radioterapia del Instituto Nacional de Cancerología, en donde recibieron 30 Gy en la región paraaórtica y pélvica ipsolateral (en palo de hockey), con unidad de teleterapia de cobalto o acelerador lineal de megavoltaje. Para el caso de la quimioterapia, los pacientes se programaron para la administración de 2 ciclos de bleomicina, etopósido y platino (BEP), por parte del servicio de oncología médica de la institución de los autores. El seguimiento y evolución de los pacientes también se llevaron a cabo en el mismo servicio de atención. Las revisiones sistemáticas consistieron en exploración física, radiografía de tórax y marcadores tumorales.

Durante el primer año se revisó a los pacientes de forma mensual con TAC trimestral. En el segundo año la revisión fue bimensual con TAC cada cuatro meses. El tercer año tuvo una revisión trimestral y TAC semestral. En el cuarto y quinto años la revisión y la TAC fueron semestrales y en los años subsecuentes revisión y TAC fueron anuales.

Se obtuvieron los resultados de las siguientes variables: edad, testículo afectado, tiempo de evolución antes del diagnóstico, tamaño tumoral, invasión a la rete testis, estadio TNMS, grupo pronóstico, tratamiento y tiempo de seguimiento, que se correlacionaron con la recurrencia y el periodo libre de enfermedad.

El periodo libre de enfermedad se definió como el intervalo comprendido entre la fecha de la orquiectomía y la recurrencia (evento) documentada de la enfermedad.

Se realizó un análisis con estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión. El análisis del periodo libre de enfermedad se determinó con curvas de Kaplan-Meier y log rank, y se estableció un periodo de seguimiento a cinco años. Para el análisis categórico de recurrencia se utilizó la X² y el multivariado de Cox y se consideró significativa una *p* menor de 0.05. La tasa de error tipo I se controló al 5%. Los

Tabla 1. Características de los pacientes con recurrencia

Edad	Estadio	No.FR	PLEM
25	IB	2	4
35	IA	2	13
42	IB	3	9
37	IB	3	24
31	IA	2	13
29	IA	1	8
35	IA	3	11
37	IA	1	14
30	IA	1	15
30	IA	2	19

No. FR: número de factores de riesgo; PLEM: periodo libre de enfermedad en meses.

cálculos estadísticos se efectuaron con el paquete de software Stata/SE Ver 9.1 para Windows, Stata Corp LP.

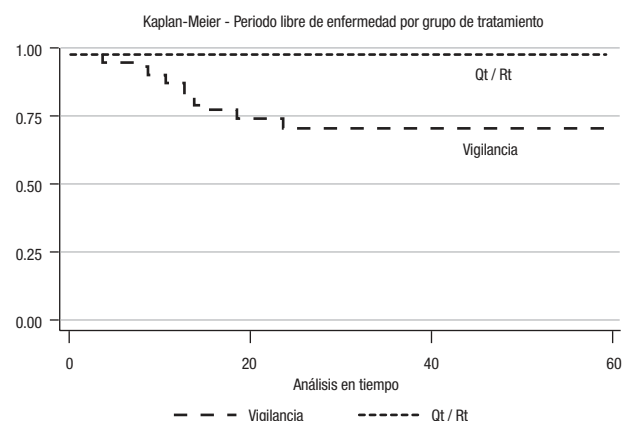
■ RESULTADOS

Se identificó a 85 pacientes con tumores seminomatosos, 57 (67%) con estadio I. De éstos, 37 (64%) tenían estadio IA, 8 (15%) estadio IB y 12 (21%) estadio IS. La media de edad al momento del diagnóstico fue de 30 años. Un total de 26 (45%) pacientes presentó afectación del testículo derecho, 29 (51%) del izquierdo y 2 (4%) eran casos bilaterales sincrónicos. En cuanto a los factores de riesgo: 14 (24%) eran mayores de 34 años, 29 (51%) presentaron tamaño tumoral mayor de 4 cm y 13 (22%) tenían invasión a la rete testis.

El tiempo promedio de diagnóstico fue de tres meses (15 días a nueve meses). Esto no modificó la tasa de recurrencia ni el periodo libre de enfermedad, aunque se observó una clara tendencia estadística en contra del retraso del diagnóstico ($p < 0.08$).

La media de seguimiento global fue de 73 meses (cuatro a 385 meses). De los 57 pacientes analizados, 38 (66%) se trataron con vigilancia estrecha, a seis (11%) se les administró quimioterapia adyuvante profiláctica y a 13 (23%) radioterapia profiláctica. El periodo libre de enfermedad observado en el grupo de vigilancia fue de 70% a cinco años, en comparación con 100% en los otros grupos (**Imagen 1**) ($p < 0.01$).

Presentaron recurrencia 10 pacientes (18%) del total (**Tabla 1**). Todas las recurrencias se encontraron en el grupo de vigilancia, 26% ($p < 0.04$).

**Imagen 1.** Curva del periodo libre de enfermedad por grupo de tratamiento.

El tiempo promedio de recurrencia fue de 13 meses (cuatro a 48 meses). Dichos individuos se sometieron a quimioterapia de salvamento, con excepción de uno que falleció a los cuatro meses tras la recurrencia.

En el análisis por estadios se observó un periodo libre de enfermedad a cinco años menor en el estadio IB (62%), en comparación con 82% y 100% en el IA y IS (**Imagen 2**): $p < 0.09$.

Al analizar los factores de riesgo se reconoció una diferencia significativa para el tamaño tumoral mayor de 4 cm ($p < 0.0006$) y la invasión de la rete testis ($p < 0.0009$) (**Imágenes 3 y 4**). No se observó una tendencia significativa en cuanto a la edad ($p < 0.21$).

No se observaron diferencias estadísticas en el análisis multivariado de Cox. Ningún paciente, cualquiera que fuera el grupo de tratamiento al que estuviera asignado, desarrolló una segunda neoplasia durante el seguimiento.

■ DISCUSIÓN

No existen protocolos controlados aleatorizados que comparen la evolución de los pacientes tratados con radioterapia o quimioterapia adyuvante o vigilancia, si bien se han realizado estudios prospectivos durante dos décadas por varios grupos, los cuales han demostrado una sobrevida de los pacientes atendidos con vigilancia del 95% y una recurrencia del 18% a cinco años. Los sujetos que experimentaron una recurrencia se trataron con radioterapia o quimioterapia de salvamento, con rescate virtualmente de todos los casos.^{6,7,10,15-18}

Se han identificado como factores de riesgo metastásico la presencia de invasión a la rete testis, tamaño tumoral mayor de 4 cm y edad mayor de 34 años.⁸ Si dos factores se encuentran presentes, el riesgo de recurrencia durante la vigilancia es del 32%. Si tan sólo un factor se encuentra presente, el 12% de los pacientes sufre la recurrencia.^{14,19}

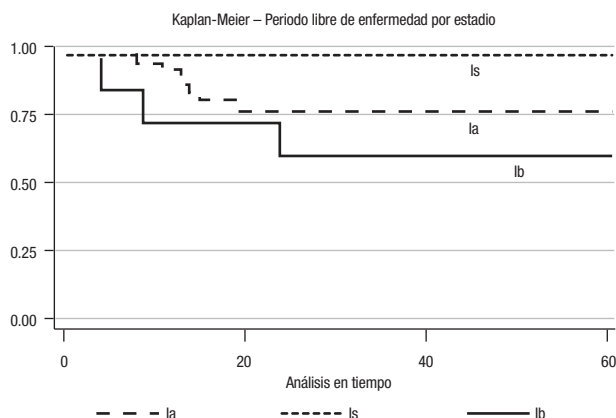


Imagen 2. Curva del periodo libre de enfermedad por estadio.

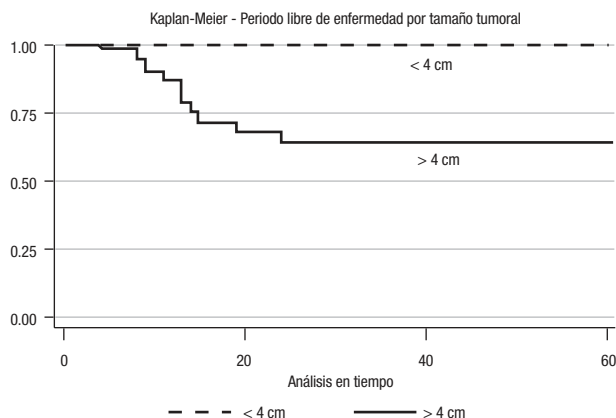


Imagen 3. Curva del periodo libre de enfermedad por tamaño tumoral.

El primer estudio prospectivo no aleatorizado que utilizó los factores de riesgo para determinar terapia adyuvante, en contraste con la vigilancia, lo publicó el grupo español de cáncer de testículo. En ese protocolo, una tercera parte de los pacientes no presentó ningún factor de riesgo, razón por la cual se indicó la vigilancia. Sólo 6% de los pacientes presentaron recurrencia a tres años de seguimiento. El resto de los individuos con uno o dos factores de riesgo se trató con carboplatino adyuvante y presentó sólo 3% de recurrencia.²⁰

En el estudio de los autores se observó que, al analizar a los grupos de tratamiento, las recurrencias sólo se presentaron en el de vigilancia. Estos pacientes se programaron para vigilancia por considerarlos de bajo riesgo. Por este motivo, se decidió analizar las recurrencias de acuerdo con los factores de riesgo y se observó que fue mayor en los individuos con tumores mayores de 4 cm e invasión a la rete testis. A diferencia de lo

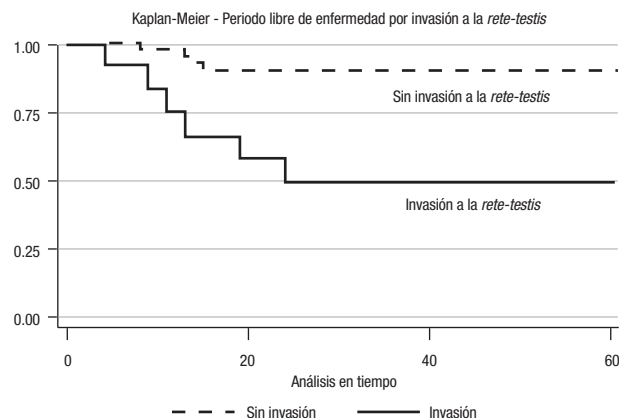


Imagen 4. Curva del periodo libre de enfermedad por invasión a la rete-testis.

establecido en las publicaciones, los que superan los 34 años no presentaron un mayor riesgo de recurrencia.

Respecto del análisis por estadios, se reconoció un periodo de supervivencia menor para los estadios IA y IB, aunque lo esperado era que tuvieran un mayor periodo libre de enfermedad que el IS; es posible que esto se deba a que todos los pacientes en este estadio se consideraron de riesgo superior y se trataron con adyuvancia.

Aunque la presente investigación analiza un número significativo de pacientes en este medio, se requieren más estudios prospectivos que asignen a los pacientes a la vigilancia, si no hay ningún factor de riesgo de recurrencia, y a la quimioterapia o radioterapia adyuvante, cuando existan. Esto debe contribuir a no sobretratar y reducir la recurrencia.

■ CONCLUSIONES

El manejo de los pacientes con seminoma típico en estadio I debe establecerse de acuerdo con los factores de riesgo. Los autores consideran que la vigilancia sólo está justificada para pacientes en estadio IA, sin factores de riesgo que se encuentren comprometidos al seguimiento estricto. El resto de los pacientes debe someterse a la administración de tratamiento adyuvante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siebel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006(2): 106-30.
2. Brown LM, Pottern LM, Hoover RN, et al. Testicular cancer in the United States: trends in incidence and mortality. *Int J Epidemiol* 1986 Jun; 15(2):164-70.
3. McGlynn KA, Devesa SS, Sigurdson AJ, Brown LM, Tsao L, Tarone RE. Trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. *Cancer* 2003; 97(1):63-70.
4. Guidelines on the management of adult testicular cancer Guidelines. Guidelines on the management of adult testicular cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000; 12(5):S173-210.

5. Mottet N, Culine S, Iborra F, et al. Testicular tumors. *Prog Urol* 2007; 17(6):1035-45.
6. von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, et al. Surveillance following orchiectomy for stage I seminoma of the testis. *Eur J Cancer* 1993; 29A(14):1931-4.
7. Horwich A, Alsanjari N, A'Hern R, Nicholls J, Dearnaley DP, Fisher C. Surveillance following orchiectomy for stage I testicular seminoma. *Br J Cancer* 1992; 65(5):775-8.
8. Warde P, Gospodarowicz MK, Banerjee D, Panzarella T, Sugar L, Catton CN, Sturgeon JF, Moore M, Jewett MA. Prognostic factor for relapse I stage I seminoma treated with surveillance. *J Urol* 1997; 157(5):1705-9.
9. Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Catton CN, Sturgeon JF, Moore M, Goodman P, Jewett MA. Stage I testicular seminoma: results of adjuvant irradiation and surveillance. *J Clin Oncol* 1995 Sep; 13(9):2255-62.
10. Aparicio J, García del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Alba E. Multicenter study evaluating a dual policy of post-orchiectomy surveillance and selective adjuvant single agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol* 2003; 14(6):867-72.
11. Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, Strom SS. Mortality after cure of testicular seminoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(4):640-7.
12. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(18):1354-65.
13. van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, Horenblas S, Lo-uwman MW. Treatment specific risk of second malignancies and cardiovascular disease in 5 year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(28):4370-8.
14. Peter Albers. Management of stage I testis cancer. *Eur Urol* 2007; 52(1):295-6.
15. Steele GS, Richie JP, Stewart AK, Menck HR. The national cancer database report on patterns of care for testicular carcinoma, 1986-1996. *Cancer* 1999; 86(10):2171-83.
16. Ramakrishnan S, Champion AE, Dorreen MS, Fox M. Stage I seminoma of the testis: is post-orchidectomy surveillance a safe alternative to routine postoperative radiotherapy? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1992; 4(5):284-6.
17. Choo R, Thomas G, Woo T, Lee D, Kong B. Long Term outcome of postorchiectomy surveillance for stage I testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(3):736-40.
18. Michael H, Lucia J, Foster RS, Ulbright TM. The pathology of late recurrences of testicular germ cell tumor. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(2):257-73.
19. Yang GY, Li B, Wagner TD, Donohue KA, Flaherty L. Long term outcome of stage I seminoma. *Am J Clin Oncol* 2007; 30(2):205-10.
20. Aparicio J, Germà JR, García del Muro X, Maroto P, Arranz JA. Risk adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23(34):8717-23.
21. López Corona E, Salazar A, Sotomayor M, Gabilondo F. Resultados del tratamiento institucional del seminoma en estadio I. *Rev Mex Urol* 1998; 58(1):