



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

SOBREVIDA GLOBAL Y SOBREVIDA LIBRE DE  
RECURRENCIA EN PACIENTES CON TUMOR DE  
CÉLULAS GERMINALES TIPO SEMINOMA ESTADIO  
CLÍNICO 1 TRATADOS CON CARBOPLATINO  
ADYUVANTE EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2000 - 2015.

OVERALL SURVIVAL AND RELAPSE-FREE SURVIVAL IN  
PATIENTS WITH STAGE 1 SEMINOMA TREATED WITH  
ADJUVANT CARBOPLATIN AT THE NATIONAL  
INSTITUTE OF NEOPLASTIC DISEASES 2000 - 2015

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL  
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA ONCOLÓGICA

AUTOR  
JORGE ANTONIO COTITO IZQUIERDO

ASESORA  
TATIANA VIDAURRE ROJAS

LIMA - PERÚ  
2022

## **RESUMEN**

El cáncer testicular es la neoplasia maligna más frecuente en pacientes varones jóvenes. El 98% son tumores de células germinales (TCG) y pueden ser: seminoma y no seminoma. La mayoría de seminomas se diagnostican en estadio clínico (EC) I. El tratamiento estándar es la orquiectomía radical. Existen discrepancias sobre el manejo post quirúrgico. Una alternativa es la quimioterapia adyuvante. El tratamiento estándar es Carboplatino a un área bajo la curva de 7 mg/mL por minuto (7 AUC). Se recomienda uno o dos cursos de Carboplatino; no obstante, no se conoce si uno es superior a otro, ni si reducir la dosis de Carboplatino (< 7 AUC) es segura.

En el Perú no hay estudios que evalúen la sobrevida y las características clínico-patológicas de los pacientes con seminoma EC I tratados con Carboplatino adyuvante y no se ha evaluado la existencia de factores pronóstico de recurrencia en este grupo de pacientes.

Por lo tanto, este estudio descriptivo y retrospectivo, que reunirá datos recolectados de la historia clínica, tiene como objetivo determinar la sobrevida global (OS) y sobrevida libre de recurrencia (RFS) en pacientes con TCG seminoma EC I tratados con Carboplatino adyuvante en el centro de referencia nacional Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2000 – 2015. Dentro del estudio, también se evaluará toxicidad, factores pronósticos de recurrencia y el impacto del número y dosis de Carboplatino en la sobrevida de este grupo de pacientes. En el seguimiento a largo plazo se evaluará la incidencia de nuevas neoplasias.

**Palabras clave: Seminoma, Carboplatino, Recurrencia.**

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de testículo es una neoplasia poco frecuente, que llega a representar, aproximadamente, el 1% de todas las neoplasias en pacientes varones.(1)(2) Sin embargo, es la neoplasia maligna más frecuente dentro del grupo de pacientes varones jóvenes (15 - 40 años de edad).(1) La orquiectomía radical con ligadura del cordón espermático a nivel del anillo inguinal interno es el tratamiento inicial estándar, principalmente en los estadios tempranos.(3) Posterior al acto quirúrgico, la vigilancia, radioterapia y/o quimioterapia son opciones terapéuticas de acuerdo al estadio clínico que presenten al diagnóstico y el riesgo de recurrencia.(4) El cáncer testicular tiene la característica de presentar, generalmente, buena respuesta al tratamiento, por ello que las tasas de supervivencia a los 5 años son altas.(2) Se estima que en enfermedad localizada la tasa de supervivencia a 5 años puede llegar hasta 99% y en casos de enfermedad metastásica, hasta 73%.(5)

Actualmente no hay datos publicados que evidencien la efectividad de pruebas de screening en el cáncer testicular.(6)(7) Lo que se conoce es la existencia de factores que pueden predisponer a desarrollar esta neoplasia, sin embargo, muchos de ellos aún son pobremente entendidos. Un metaanálisis publicado en el 2010(8) demostró una fuerte asociación de riesgo entre cáncer testicular y Criptorquidia, además de otros factores como hernia inguinal y embarazo gemelar.

La histología del cáncer testicular es variada, sin embargo, aproximadamente el 98% provienen de las células germinales.(9) Los tumores de células germinales (TCG) pueden dividirse en dos tipos histológicos principales: seminoma y no seminoma. El tipo seminoma presenta tres subgrupos: seminoma clásico,

anaplásico y espermatocítico, siendo este último considerado como un subgrupo de excepcional buen pronóstico.(10)

Los TCG seminoma puro se presentan en un 70 - 80% de ocasiones en estadio clínico I.(11) Podemos definir al estadio clínico (EC) I como la enfermedad limitada al testículo y/o tejidos blandos adyacentes sin evidencia de metástasis en los estudios de extensión por imágenes, con marcadores tumorales dentro de sus valores normales o que llegan a normalizarse tras la orquiectomía radical. La tasa de curación para este grupo de pacientes es muy elevada. La decisión del tratamiento post quirúrgico debe guiarse de la presencia de factores de riesgo de recurrencia.

Actualmente la observación es una opción aceptable para este grupo de pacientes; sin embargo, hay un riesgo mayor de recurrencia. En aquellos pacientes que continuaron con observación se evidenció una tasa de recurrencia de 15 - 20%.(12)(13) Estudios retrospectivos en los que se evaluaron pacientes con TCG seminoma estadio clínico I post operados en observación se evidenciaron dos factores significativos para recurrencia, el tamaño tumoral mayor de 4 cm y la invasión de la rete testis.(14) Se ha determinado que a medida que el tamaño del tumor aumenta, también aumenta el riesgo de recurrencia; no obstante, el punto de corte es arbitrario.(15)(16)(17) Por otro lado, si bien es cierto que hay estudios que reportan que la invasión de la rete testis es un factor de riesgo de recurrencia para este grupo de pacientes con enfermedad temprana, hay otro grupo de estudios que han reportado que no lo es.(14)(17)(18) Por ello, guías de práctica clínica como la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomiendan realizar observación en todos los pacientes con TCG seminoma puro estadio I que puedan

adherirse correctamente al esquema de vigilancia. Otras características clínico-patológicas, como la edad, marcadores tumorales (alfa fetoproteína, subunidad beta de gonadotrofina coriónica humana, deshidrogenasa láctica), subtipo histológico, invasión linfovascular y valor del estadio patológico del tumor (pT) según los parámetros del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) *tumour – node – metastasis* (TNM) *staging*, no se han estudiado en grandes poblaciones ni se ha valorado si también tienen algún rol pronóstico en los pacientes que han recibido algún tratamiento adyuvante.

Debido a la radiosensibilidad de los seminomas, la radioterapia fue, por décadas, el tratamiento adyuvante estándar para los pacientes con TCG seminoma puro EC I. Actualmente, la valoración del tratamiento con radioterapia cae en el criterio del médico especialista quien deberá considerar los factores de riesgo de recurrencia.

La zona de irradiación estándar se ha definido desde el borde superior de T11 al borde inferior de L5.(19) La dosis de tratamiento que se ha empleado es de 25 a 30 Gy de manera fraccionada a 2 Gy por sesión por 15 a 20 sesiones diarias. En un estudio randomizado prospectivo la data sugirió que una dosis total de 20 Gy podría ser suficiente.(20) El tratamiento con radioterapia es efectivo, en los múltiples reportes se ha evidenciado un riesgo de recurrencia de 3 - 5%.(21)(22) La recurrencia ocurre, comúnmente, en las áreas fuera del campo de irradiación y se ha demostrado que la terapia de rescate con quimioterapia presenta buena tasa de curación (> 90%).(23)(24)

Los seminomas también son quimiosensibles, debido a ello, en pacientes con factores de riesgo de recurrencia (tamaño tumoral e invasión rete testis), se ha practicado en muchas instituciones indicar tratamiento adyuvante con

quimioterapia. El tratamiento estándar es con Carboplatino monodroga. Estudios retrospectivos que han evaluado el uso de Carboplatino han demostrado que la quimioterapia no es inferior a la radioterapia (tasa de recurrencia 3 - 5%).(25) Así mismo, hay evidencia que el tratamiento adyuvante, comparado con la vigilancia, reduce el riesgo de recurrencia pero no reduce el riesgo de mortalidad asociada a cáncer.(26) Una dosis única de quimioterapia con Carboplatino monodroga alcanzando un área bajo la curva de  $7 \text{ mg/mL} \times \text{minuto}$  (7 AUC) ha demostrado ser una alternativa efectiva en los casos de seminoma EC I.(27) Un estudio retrospectivo multicéntrico demostró una supervivencia libre de recurrencia de 97.7% para pacientes con seminoma EC I que recibieron una única dosis de Carboplatino 7 AUC.(28) Sin embargo, hay datos que sugieren que el uso de dos dosis de Carboplatino es más efectiva, aplicable para casos de alto riesgo.(29) Un análisis retrospectivo publicado en el 2021 que estudió pacientes con seminoma que recibieron tratamiento con 2 cursos de Carboplatino 7 AUC evidenció una supervivencia libre de recurrencia, incluso tras 15 años de seguimiento, de 99.4%.(30) La data evidencia que la mayoría de pacientes (80-90%) recurren en los primeros 3 años de seguimiento.(16)(31) Por otro lado, se ha observado que grupos de pacientes que recibieron dosis menores de Carboplatino ( $< 7 \text{ AUC}$ ) han presentado una mayor tasa de recurrencia que aquellos que recibieron la dosis óptima de Carboplatino 7 AUC (8.6 vs 5.2% respectivamente), así mismo, una menor supervivencia libre de recurrencia a los 5 años (92.6 vs 96.1%).(25)(32) Con respecto a la toxicidad, el tratamiento con Carboplatino muestra un buen perfil de seguridad, con toxicidad manejable en la mayoría de casos. Los estudios muestran que más del 90% de pacientes presentaron sólo toxicidad grado 1-2 (siendo

principalmente de grado 1).(25)(32)(33) En el caso de toxicidad a largo plazo, en el estudio de Chandran et al(30), que hizo un seguimiento de hasta 15 años a los pacientes evaluados, no se reportó toxicidad severa en los pacientes tras el uso de Carboplatino. Otro factor a considerar es la aparición de segundas neoplasias malignas, la cual presenta una incidencia de entre un 5 - 11%, según estudios retrospectivos.(30)(34)

En el Perú, se han realizado pocos estudios con respecto a esta patología. Se han reportado datos sobre TCG seminoma de una manera global con objetivos diferentes al de valorar eficacia de la adyuvancia con Carboplatino. Los resultados demostraron que, en nuestra población, el seminoma en EC I es la forma más frecuente de presentación en un 52-54% de los casos. Cabe especificar, que en estos estudios, no se describió ningún paciente con seminoma EC I que haya recibido quimioterapia con Carboplatino como tratamiento adyuvante, siendo, aquellos con factores de riesgo de recurrencia, tratados con radioterapia. Los hallazgos de supervivencia han reportado una sobrevida global a 10 años de 97-98%(35)(36), mas no se han reportado datos con respecto a sobrevida libre de recurrencia. Por lo tanto, no contamos con estudios sobre el impacto del tratamiento adyuvante con Carboplatino en los pacientes de nuestra población diagnosticados con seminoma EC I.

## **OBJETIVOS**

### **I. OBJETIVO GENERAL**

- Determinar la sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia en pacientes con tumor de células germinales tipo seminoma estadio clínico 1 tratados con

Carboplatino adyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2000 - 2015.

## II. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia en pacientes que han recibido 1 curso de tratamiento con Carboplatino 7 AUC.
- Determinar la sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia en pacientes que han recibido 2 cursos de tratamiento con Carboplatino 7 AUC.
- Determinar la sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia en pacientes que han recibido una dosis de Carboplatino subóptima (menor a 7 AUC).
- Describir las toxicidades, con grado de intensidad, que se presentaron en la población de estudio.
- Determinar el número de individuos, de la población de estudio, que presentaron segundas neoplasias malignas tras culminar el tratamiento con Carboplatino.
- Determinar el número de individuos, de la población de estudio, que presentaron recurrencia de enfermedad en el testículo contralateral tras culminar el tratamiento con Carboplatino.

## MATERIAL Y MÉTODO

### I. DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente estudio es descriptivo, retrospectivo y de corte transversal.

### II. POBLACIÓN

La población comprende a los pacientes con tumor de células germinales tipo seminoma estadio clínico 1 tratados con quimioterapia adyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2000 - 2015.

Criterios de inclusión

- Mayor de 14 años.
- Diagnóstico de tumor de células germinales tipo seminoma puro.
- Ausencia de metástasis en los estudios de extensión por imágenes.
- Que se le haya realizado orquiectomía radical.
- Que haya recibido tratamiento con quimioterapia adyuvante con Carboplatino.

#### Criterios de exclusión

- Anatomía patológica no evaluada o revisada en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- Que no haya recibido tratamiento sistémico en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- Que tenga una neoplasia maligna sincrónica o previa.
- Que presente una enfermedad congénita.
- Que presente una enfermedad crónica con expectativa de vida menor a 5 años.

### III. MUESTRA

Se incluye a toda la población, según los criterios de inclusión y exclusión, por no ser un número elevado de casos.

### IV. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Se han identificado diversas variables las cuales se categorizaron de acuerdo a su definición operacional, tipo, escala de medición, indicadores y forma de registro en una tabla de operacionalización. (Ver anexo 1)

### V. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Para la identificación de las historias clínicas se contará con el soporte de la Oficina de Epidemiología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en cuya base de datos se encuentran registrados todos los pacientes diagnosticados con TCG en el período de tiempo de interés. Posteriormente, se revisarán las historias clínicas según los criterios de inclusión y exclusión y los datos obtenidos se colocarán en la ficha de recolección de datos (Ver anexo 2).

#### VI. ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO

En el presente estudio no se incluirá dato alguno que permita identificación de los pacientes. Este proyecto de investigación será presentado al comité de ética del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Debido a que todos los datos se obtendrán de las historias clínicas no se recurrirá al uso de consentimiento informado.

#### VII. PLAN DE ANÁLISIS

Se realizará un análisis descriptivo de la información recolectada a través de frecuencias, porcentajes y medidas de resumen (promedio, desviación estándar).

Las diferencias respecto a las características cuantitativas se evaluarán con la prueba T de student, mientras que en el caso de las características cualitativas se evaluarán con la prueba Chi-cuadrado.

Para la estimación de la sobrevida libre de recurrencia el tiempo de seguimiento comprenderá desde la fecha de orquiectomía hasta la fecha de recurrencia (eventos de interés) o la fecha de último control. Para la estimación de la sobrevida global el tiempo de seguimiento comprenderá desde la fecha de orquiectomía hasta la fecha de muerte (evento de interés) o según la consulta de la

condición vital del paciente en el Registro Nacional de Identificación (RENIEC).

Se estimarán las curvas de supervivencia con el método de Kaplan-Meier.

Se utilizará el modelo de los riesgos proporcionales de Cox para calcular los hazard ratio e identificar los factores pronósticos de recurrencia.

Para una diferencia o asociación significativa se considerará un valor de  $p < 0.05$ .

Se utilizará el programa RStudio (version 1.3.959; RStudio PBC, Boston, MA, USA).

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shanmugalingam T, Soutati A, Chowdhury S, Rudman S, Van Hemelrijck M. Global incidence and outcome of testicular cancer. *Clin Epidemiol*. 17 de octubre de 2013;5:417-27.
2. Park JS, Kim J, Elghiaty A, Ham WS. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine (Baltimore)*. septiembre de 2018;97(37):e12390.
3. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol*. marzo de 2008;53(3):497-513.
4. Oldenburg J, Berney DM, Bokemeyer C, Climent MA, Daugaard G, Gietema JA, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. abril de 2022;33(4):362-75.
5. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. agosto de 2014;64(4):252-71.
6. Ilic D, Misso ML. Screening for testicular cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 de febrero de 2011;(2):CD007853.
7. Lin K, Sharangpani R. Screening for testicular cancer: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 21 de septiembre de 2010;153(6):396-9.
8. Cook MB, Akre O, Forman D, Madigan MP, Richiardi L, McGlynn KA. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer--experiences of the son. *Int J Epidemiol*. diciembre de 2010;39(6):1605-18.

9. Quiñonez MAL. Uso de la quimioterapia en cáncer testicular de células germinales. *Urol Colomb.* 1 de agosto de 2014;23(2):121-6.
10. Sesterhenn IA, Davis CJ. Pathology of germ cell tumors of the testis. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent.* diciembre de 2004;11(6):374-87.
11. Christoph F, Weikert S, Miller K, Schrader M. New guidelines for clinical stage I testicular seminoma? *Oncology.* 2005;69(6):455-62.
12. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, Cohn-Cedermark G, Chung PW, Jewett MA, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de enero de 2015;33(1):51-7.
13. Cummins S, Yau T, Huddart R, Dearnaley D, Horwich A. Surveillance in stage I seminoma patients: a long-term assessment. *Eur Urol.* abril de 2010;57(4):673-8.
14. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 de noviembre de 2002;20(22):4448-52.
15. Aparicio J, García del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Alba E, Sáenz A, et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* junio de 2003;14(6):867-72.
16. Aparicio J, Maroto P, García Del Muro X, Sánchez-Muñoz A, Gumà J, Margelí M, et al. 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 Off J Eur Soc Med Oncol.* noviembre de 2014;25(11):2173-8.
17. Tandstad T, Ståhl O, Dahl O, Haugnes HS, Håkansson U, Karlsdottir Å, et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* julio de 2016;27(7):1299-304.
18. Boormans JL, Mayor de Castro J, Marconi L, Yuan Y, Laguna Pes MP, Bokemeyer C, et al. Testicular Tumour Size and Rete Testis Invasion as Prognostic Factors for the Risk of Relapse of Clinical Stage I Seminoma Testis Patients Under Surveillance: a Systematic Review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol.* marzo de 2018;73(3):394-405.
19. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Albers P, Beyer J, Kollmannsberger C, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report

of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* septiembre de 2004;15(9):1377-99.

20. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Horwich A, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de febrero de 2005;23(6):1200-8.
21. Fosså SD, Aass N, Kaalhus O. Radiotherapy for testicular seminoma stage I: treatment results and long-term post-irradiation morbidity in 365 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* febrero de 1989;16(2):383-8.
22. Thomas GM, Rider WD, Dembo AJ, Cummings BJ, Gospodarowicz M, Hawkins NV, et al. Seminoma of the testis: results of treatment and patterns of failure after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* febrero de 1982;8(2):165-74.
23. Terbuch A, Posch F, Bauernhofer T, Jost PJ, Partl R, Stranzl-Lawatsch H, et al. Patterns of Disease Progression and Outcome of Patients With Testicular Seminoma Who Relapse After Adjuvant or Curative Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 de julio de 2022;113(4):825-32.
24. Hosni A, Warde P, Jewett M, Bedard P, Hamilton R, Moore M, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Late Relapse in Stage I Testicular Seminoma. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* octubre de 2016;28(10):648-54.
25. Oliver RTD, Mead GM, Rustin GJS, Joffe JK, Aass N, Coleman R, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de marzo de 2011;29(8):957-62.
26. Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Borgonovo K, Lonati V, et al. Surveillance or Adjuvant Treatment With Chemotherapy or Radiotherapy in Stage I Seminoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of 13 Studies. *Clin Genitourin Cancer.* octubre de 2015;13(5):428-34.
27. Siracusano S, Diminutto A, Porcaro AB, Cerruto MA, Artibani W. Use of AUC7 adjuvant carboplatin in patients with stage I seminoma: systematic review of the literature. *Tumori.* abril de 2018;104(2):83-7.
28. Bilici A, Ozturk T, Turkmen E, Odabas H, Cihan S, Selcukbiricik F, et al. Treatment preferences in stage IA and IB testicular seminoma: multicenter study of Anatolian Society of Medical Oncology. *World J Urol.* octubre de 2015;33(10):1613-22.
29. Dieckmann KP, Brüggerboes B, Pichlmeier U, Küster J, Müllerleile U,

Bartels H. Adjuvant treatment of clinical stage I seminoma: is a single course of carboplatin sufficient? *Urology*. enero de 2000;55(1):102-6.

30. Chandran EA, Chindewere A, North R, Jameson MB. Two cycles of adjuvant carboplatin for clinical stage 1 testicular seminoma in New Zealand centres: A retrospective analysis of efficacy and long-term events. *Cancer Rep Hoboken NJ*. abril de 2021;4(2):e1310.

31. Chau C, Cathomas R, Wheeler M, Klingbiel D, Fehr M, Bennett J, et al. Treatment outcome and patterns of relapse following adjuvant carboplatin for stage I testicular seminomatous germ-cell tumour: results from a 17-year UK experience. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. septiembre de 2015;26(9):1865-70.

32. Oliver RTD, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJS, Joffe JK, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 23 de julio de 2005;366(9482):293-300.

33. Diminutto A, Basso U, Maruzzo M, Morelli F, De Giorgi U, Perin A, et al. Adjuvant Carboplatin Treatment in 115 Patients With Stage I Seminoma: Retrospective Multicenter Survey. *Clin Genitourin Cancer*. abril de 2016;14(2):e161-169.

34. Ruf CG, Borck S, Anheuser P, Matthies C, Nestler T, Zecha H, et al. Adjuvant carboplatin therapy in patients with clinical stage 1 testicular seminoma: is long-term morbidity increased? *J Cancer Res Clin Oncol*. septiembre de 2019;145(9):2335-42.

35. Neciosup Delgado SP. Factores pronósticos en seminoma. *Acta Cancerol*. 2008;25-8.

36. Huamán Cueva MA. Comportamiento clínico, bioquímico e histopatológico de los tumores seminomatosos primarios testiculares INEN 2000-2010. Repos Tesis - UNMSM [Internet]. 2014 [citado 20 de septiembre de 2022]; Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/13149>

## IX. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Recursos	Unidad de medida	Número	Costo Unitario (S/.)	Total (S/.)
Asesor	Persona	1	-----	-----
Investigador principal	Persona	1	-----	-----
Estudio estadístico	Servicio	1	700	700

Lapiceros	Unidad	10	1	10
Laptop	Unidad	1	3000	3000
Gastos de luz	Mensualidad	4	30	120
Gasto de Internet	Mensualidad	4	30	120
Gasto de impresión	Servicio	1	50	50
Movilidad	Servicio	160	2.5	400
TOTAL				4400

Fecha	Actividad
Agosto 2022	Preparación del proyecto de Investigación.
Septiembre 2022	Presentación del proyecto de Investigación.
Octubre 2022	Recolección y análisis de datos. Elaboración de los resultados. Análisis de la información.
Noviembre 2022	Preparación del informe preliminar. Preparación del informe definitivo. Presentación final.
Diciembre 2022	Publicación

## ANEXOS

### ANEXO 1: TABLA DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicadores	Instrumentos y procedimientos de medición
Edad al diagnóstico	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta su diagnóstico patológico.	Cuantitativa	Razón	Número de años cumplidos al momento del diagnóstico patológico.	Ficha de recolección de datos
Subtipo histológico de seminoma	Subtipo histológico del TCG seminoma según la microscopía	Cualitativa	Nominal	0: Clásico 1: Anaplásico 2: Espermatocítico	Ficha de recolección de datos
Tamaño tumoral	Dimensión del diámetro mayor del tumor primario testicular.	Cuantitativa	Razón	Valor en milímetros.	Ficha de recolección de datos
Invasión de la Rete testis	Infiltración de las células tumorales en el espacio de la rete testis.	Cualitativa	Nominal	0: SI 1: NO	Ficha de recolección de datos
Invasión linfovascular	Infiltración de las células tumorales en el espacio linfático o vascular.	Cualitativo	Nominal	0: SI 1: NO	Ficha de recolección de datos
Alfa fetoproteína (AFP)	Medición en suero del marcador tumoral AFP en ng/dL, pre quirúrgico.	Cualitativo	Nominal	0: Normal (< 8 ng/dL). 1: Elevado (≥ 8 ng/dL).	Ficha de recolección de datos

	Siendo normal un valor < 8 ng/dL y elevado $\geq 8$ ng/dL.				
Subunidad beta de gonadotropina coriónica humana (b-HCG)	Medición en suero del marcador tumoral b-HCG en UI/L, pre quirúrgico. Siendo normal un valor < 5 UI/L y elevado $\geq 5$ UI/L.	Cualitativa	Nominal	0: Normal (< 5 UI/L). 1: Elevado ( $\geq 5$ UI/L).	Ficha de recolección de datos
Deshidrogenasa láctica (DHL)	Medición en suero del marcador tumoral DHL en UI/L, pre quirúrgico. Siendo normal un valor < 200 UI/L y elevado $\geq 200$ UI/L	Cualitativa	Nominal	0: Normal (< 200 UI/L) 1: Elevado ( $\geq 200$ UI/L)	Ficha de recolección de datos
Estadio patológico del tumor (pT)	Valoración según los parámetros del American Joint Committee on Cancer (AJCC) tumour – node – metastasis (TNM) staging	Cualitativo	Nominal	0: pT1 1: pT2 2: pT3 3: pT4	Ficha de recolección de datos
Cursos de quimioterapia adyuvante	Cantidad de cursos de quimioterapia con Carboplatino que recibieron los pacientes después de ser sometidos a orquiectomía radical.	Cuantitativo	Razón	1 o 2	Ficha de recolección de datos

Dosis de quimioterapia	Dosis del AUC calculada según depuración de creatinina laboratorial o matemática a través de la fórmula de Cockcroft - Gault.	Cualitativo	Nominal	0: Dosis óptima ( $\geq 7$ AUC) 1: Dosis subóptima ( $< 7$ AUC)	Ficha de recolección de datos
Toxicidad	Evento generado posterior al uso de quimioterapia y que figura en la ficha técnica del medicamento como potencial causa.	Cualitativa	Nominal	Denominación del evento (Neutropenia, plaquetopenia, náuseas, diarrea, etc.)	Ficha de recolección de datos
Grado de toxicidad	Valoración según la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0	Cualitativa	Ordinal	1: Grado 1 2: Grado 2 3: Grado 3 4: Grado 4 5: Grado 5	Ficha de recolección de datos
Recurrencia	Aparición de una neoplasia maligna del mismo tipo histológico que el primario o último control.	Cualitativa	Nominal	0: SI 1: NO	Ficha de recolección de datos
Muerte	Deceso del paciente evidenciado en RENIEC.	Cualitativo	Nominal	0: SI 1: NO	Ficha de recolección de datos
Fecha de muerte	Fecha cronológica (calendario)	Cualitativo	Nominal	Fecha	Ficha de recolección de datos

	solar) en que se documentó la muerte.				
Fecha de recurrencia	Fecha cronológica (calendario solar) en que se documentó la recurrencia.	Cualitativo	Nominal	Fecha	Ficha de recolección de datos
Lugar de recurrencia	Zona anatómica en el cual ha aparecido una neoplasia maligna del mismo tipo histológico que el primario.	Cualitativo	Nominal	0: Testículo contralateral 1: Linfático Retroperitoneal 2: Linfático no retroperitoneal 3: Visceral	Ficha de recolección de datos
Segunda neoplasia maligna	Aparición de una neoplasia maligna de diferente tipo histológico que el primario.	Cualitativo	Nominal	Nombre de la neoplasia (ejm.: melanoma, sarcoma, leucemia, cáncer de próstata, etc.)	Ficha de recolección de datos
Fecha de segunda neoplasia maligna	Fecha cronológica (calendario solar) en que se documentó la segunda neoplasia maligna.	Cualitativo	Nominal	Fecha	Ficha de recolección de datos

## ANEXO 2: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Edad al diagnóstico	..... años.
Fecha de orquiectomía	..... / ..... / .....
Subtipo histológico	
Fecha de diagnóstico	..... / ..... / .....
Tamaño del tumor primario	..... mm.

Valor de AFP	(< 8 ng/dL) (≥ 8 ng/dL)
Valor de b-HCG	(< 5 UI/L) (≥ 5 UI/L)
Valor de DHL	(< 200 UI/L) (≥ 200 UI/L)
Invasión de rete testis	(SI) (NO)
Infiltración linfovascular	(SI) (NO)
Estadio pT	(pT1) (pT2) (pT3) (pT4)
Cursos de quimioterapia (QT)	(1) (2)
Dosis de Carboplatino	(< 7 AUC) (≥ 7 AUC)
Fecha de inicio de QT	..... / ..... / .....
Fecha de término de QT	..... / ..... / .....
Toxicidad 1	.....
Grado de toxicidad	(G1) (G2) (G3) (G4) (G5)
Toxicidad 2	.....
Grado de toxicidad	(G1) (G2) (G3) (G4) (G5)
Toxicidad 3	.....
Grado de toxicidad	(G1) (G2) (G3) (G4) (G5)
Recurrencia	(SI) (NO)
Fecha de recurrencia	..... / ..... / .....
Lugar de recurrencia	( ) Testículo contralateral ( ) Linfático retroperitoneal ( ) Linfático no retroperitoneal ( ) Visceral Si marcó visceral, especificar: .....
Segunda neoplasia maligna (SNM)	(SI) (NO)
Fecha de aparición SNM	..... / ..... / .....
Muerte	(SI) (NO)
Fecha de muerte	..... / ..... / .....

\*Los caracteres dentro de paréntesis deben marcarse con un aspa (X).

\*\*En los cuadros con líneas punteadas se deberá escribir los valores numéricos

correspondientes o colocar el nombre que se solicite.