



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

| Facultad de  
**MEDICINA**

**RESULTADOS DE SOBREVIVENCIA DE PACIENTES CON TUMORES DE  
CÉLULAS GERMINALES: EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN UN CENTRO  
DE ALTA COMPLEJIDAD DE PERÚ.**

**SURVIVAL OUTCOMES OF PATIENTS WITH GERM CELL TUMORS: 10  
YEARS EXPERIENCE IN A HIGH COMPLEXITY CENTER IN PERU.**

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

AUTOR: YESENIA MILAGROS HUERTA COLLADO

ASESOR: LUIS ALBERTO VERA VALDIVIA

LIMA – PERÚ

2022

## RESUMEN

Los tumores de células germinales (TCG) son de origen gonadal o extragonadal, se dividen en seminoma y no seminoma. La sobrevida global (SG) a los 5 años para los seminomas es de más del 90% y para los no seminomas alrededor del 45%, pudiendo variar debido a otros factores. El objetivo es evaluar la SG, sobrevida libre de progresión (SLP) y caracterizar clínicamente a los pacientes con TCG entre 2006-2016 del hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. El diseño de estudio es descriptivo, retrospectivo y de cohorte transversal; se revisará las historias clínicas (HC) de pacientes varones mayores de 18 años, con diagnóstico debut de TCG y con un mínimo de seguimiento de 5 años. Se recabará la información en una ficha de recolección de datos la cual incluye edad, criptorquidia, número de hijos, preservación de espermatozoides, ubicación de tumor primario, sitios de metástasis, marcadores tumorales, estadio clínico, tipo histológico, clasificación según grupo de riesgo, orquiectomía, tipo de quimioterapia, tipo de respuesta al tratamiento, cirugía de rescate, SLP y SG. Para el análisis descriptivo se usarán medianas y el rango, el porcentaje se utilizarán para describir variables categóricas. Para evaluar las curvas de supervivencia se determinará según el método de Kaplan-Meier y prueba de Log-Rank. La correlación entre los resultados de sobrevida y otras variables se realizará mediante chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher. Los valores de  $p \leq 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos. Para el análisis multivariado se usará el modelo de Cox.

**Palabras clave:** Sobrevida Global, Sobrevida Libre de progresión, Tumor de células germinales

## **INTRODUCCIÓN:**

Los tumores de células germinales (TCG) tiene su origen con mayor frecuencia en las gónadas, mientras que los TCG extragonadales (TCGE) se forman en la línea media del cuerpo y estos representan el 5% de los TCG en adultos (1). El cáncer testicular representa el 1% de los cánceres en hombres y el 95% de estos corresponde a los TCG (2). Por otro lado, más del 90% de los TCGE se produce en adultos entre 20 y 35 años, el sitio más común es el mediastino anterior que corresponde al 60% de los TCGE, seguido de retroperitoneo y con una ocurrencia baja a nivel sacro coccígeo y en la glándula pineal. (3).

El sistema de clasificación de Organización Mundial de la salud (OMS) del 2016 tiene en cuenta el potencial de desarrollo de las diferentes células de origen y la patogénesis, clasificando a los tumores de células germinales de origen testicular (TCGT) en dos grandes grupos, los TCGT relacionado a neoplasia de células germinales in situ (GCNIS) y los TCGT no relacionados GCNIS (4). Los TCGT no GCNIS se subdividen en tipo I y tipo III; el TCTG tipo I ocurre principalmente en pacientes menores de 14 años, aunque podría presentarse raramente en población adulta; y estos histológicamente se subdividen en teratomas, y en tumor de saco de *yolk*, así mismo se caracterizan en anormalidades en el cromosoma 12p. Por otro lado, el TCGT tipo III son histológicamente compuestos por poblaciones polimorfas de tres tipos de células entre pequeñas, medianas y gigantes, su comportamiento es de tipo indolente y se presenta en varones de edad avanzada, además hay ausencia en anomalías en el cromosoma 12p. Los TCGT -GCNIS abarcan a los TCGT tipo II, se presentan en

población adolescente, joven y en adultos; histológicamente se dividen en seminoma y no seminoma (carcinoma embrionario, teratomas, tumor de saco vitelino y coriocarcinoma) y estos están asociados a anomalías en el cromosoma 12p. (5)

En cuanto a los TCGE su tumorigénesis no se ha dilucidado claramente ya que la data es limitada, ante ello se han propuesto dos hipótesis. La primera hace referencia a la transformación de las células germinales testiculares y posterior a ello una migración inversa durante el desarrollo embriológico a lo largo de las crestas urogenital y gonadal (6,7). La segunda hipótesis hace referencia a una anomalía en la misma célula germinal primordial, es así como los TCGE derivarían de células germinales primordiales que no logran completar la migración normal a lo largo de la cresta urogenital o a las crestas gonadales durante el desarrollo embrionario (7)

El factor de riesgo más común para los TCG es la criptorquidia, la hipospadia, tener bajo conteo de espermatozoides (8), el síndrome de Klinefelter (SK), el cual en comparación con hombres sin SF, aumenta el riesgo de adquirir un TCG en 19 veces más. (9)

Para el diagnóstico es necesario iniciar con una ecografía testicular, si se evidenciara una lesión con características de malignidad, corresponde realizar una orquiectomía radical (10). La estadificación de los TCG usualmente se hace utilizando los parámetros del *American Joint Committee on Cancer (AJCC) tumour– node–metastasis (TNM) staging*, para lo cual es necesario solicitar una tomografía completa de cuerpo, así como marcadores tumorales tales como la alfa-fetoproteína (AFP), hormona gonadotropina coriónica humana fracción beta ( $\beta$ -HCG) y deshidrogenasa láctica (LDH) (8,11). Por

otro lado, estos parámetros también son útiles para clasificar a los pacientes en grupos de pronóstico de acuerdo con *International Germ Cell Consensus Classification* (IGCCC).

Para el manejo sistémico de los TCG se hacen de acuerdo con el estadiaje y su clasificación IGCCC; los esquemas de quimioterapia usados comúnmente son BEP (bleomicina, etopósido, cisplatino), TIP (paclitaxel, ifosfamida, cisplatino) y VIP (vinblastina, ifosfamida, cisplatino) (8).

En cuanto a los datos de sobrevida, el tipo histológico juega un rol importante, la sobrevida global (SG) a los 5 años para los tipos seminomatosos llega a más del 90%, y para los no seminomatosos llega alrededor del 45%, y esto puede variar de acuerdo con otros parámetros como el estadiaje clínico, grupo pronóstico, ubicación de tumor primario. (12) (13)

Debido a la baja incidencia de este tipo de patología, no se encuentra estudios realizados en población peruana por lo que se hace necesario caracterizar clínicamente a los pacientes con el diagnóstico de Tumor de células germinales y así mismo evaluar los datos de sobrevida global y sobrevida libre de progresión de estos pacientes, ya que para el manejo se requiere centros de alta especialización. Es por lo que el presente estudio pretende evaluar los resultados de sobrevida en pacientes con el diagnóstico de tumor de células germinales en el hospital Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2006 al 2016.

## **OBJETIVOS**

### ***Objetivo Principal:***

Evaluar la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión de enfermedad en paciente con diagnóstico de cáncer de células germinales.

### ***Objetivo secundario:***

Describir las características clínicas de presentación al debut de la enfermedad, los tipos de tratamiento empleados y la respuesta a dichos tratamientos.

Evaluar la correlación entre la sobrevida global y el tumor primario, sitios de metástasis, estadio clínico, tipo histológico, orquiectomía y tipo de quimioterapia.

Evaluar la correlación entre libre de enfermedad y el tumor primario, sitios de metástasis, estadio clínico, tipo histológico, orquiectomía y tipo de quimioterapia.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### ***A. DISEÑO DE ESTUDIO***

El diseño de este estudio es descriptivo, retrospectivo y de cohorte transversal.

### ***B. POBLACIÓN***

La población de este estudio son pacientes mayores de 18 años, de sexo masculino con diagnóstico de novo de tumor de células germinales, atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2006-2016.

### ***Criterios de inclusión:***

- Mayor de 18 años
- De sexo masculino
- Diagnóstico anatomopatológico de células germinales según las normas de la Organización Mundial de la salud
- Con mínimo de seguimiento de 5 años desde el diagnóstico oncológico.

***Criterios de exclusión:***

- Historias clínicas con datos incompletos
- Pacientes que han continuado tratamiento en otra institución

**C. MUESTRA**

Corresponderá a toda la población que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

**D. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLE**

A continuación, se detallan las variables

| Variable                               | Definición operacional                                               | Tipo de variable | Escala de medición | Valores finales | Instrumentos y procedimientos de medición. |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------|-----------------|--------------------------------------------|
| <b>Edad</b>                            | Edad de cada persona en años                                         | cuantitativa     | Razón              | 0-100           | Ficha de recolección de datos              |
| <b>Criptorquidia</b>                   | Antecedente de testículo no descendido a bolsa escrotal              | cualitativo      | nominal            | 0:no<br>1: si   | Ficha de recolección de datos              |
| <b>Hijos</b>                           | Antecedentes de tener hijos.                                         | cualitativo      | nominal            | 0:no<br>1: si   | Ficha de recolección de datos              |
| <b>Preservación de espermatozoides</b> | Criopreservación de espermatozoides previo a inicio de quimioterapia | cualitativo      | nominal            | 0:no<br>1: si   | Ficha de recolección de datos              |

|                                                            |                                                     |              |         |                                                                                                                      |                               |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Tumor primario</b>                                      | Lugar donde se originó la neoplasia                 | cualitativa  | nominal | 1: testicular<br>2: retroperitoneal<br>3: mediastinal<br>4: otros                                                    | Ficha de recolección de datos |
| <b>Sitio de metástasis</b>                                 | Otros sitios fuera del tumor primario               | cualitativa  | Nominal | 1: ganglionar<br>2: pulmonar<br>3: hepático<br>4: cerebro<br>5: óseo<br>6: otros                                     | Ficha de recolección de datos |
| <b>AFP (Alfa-feto proteína)</b>                            | medición en suero del marcador tumoral AFP en ng/dl | cuantitativo | Razón   | 0-1000000                                                                                                            | Ficha de recolección de datos |
| <b>BHCG (gonadotropina coriónica humana fracción beta)</b> | medición en suero del marcador tumoral BHCG en UI/L | cuantitativo | Razón   | 0-5000000                                                                                                            | Ficha de recolección de datos |
| <b>DHL (deshidrogenasa láctica)</b>                        | medición en suero del marcador tumoral LDH en UI/L  | cuantitativo | Razón   | 0-1000000                                                                                                            | Ficha de recolección de datos |
| <b>Estadio clínico</b>                                     | Estiaje según AJCC*                                 | Cualitativo  | nominal | 1: I<br>2: IA<br>3: IB<br>4: IS<br>5: II<br>6: IIA<br>7: IIB<br>8: IIC<br>9: III<br>10: IIIA<br>11: IIIB<br>12: IIIC | Ficha de recolección de datos |
| <b>Fecha de diagnóstico</b>                                | Fecha de resultado de patología                     | cualitativo  | nominal | Fecha                                                                                                                | Ficha de recolección de datos |
| <b>Tipo histológico</b>                                    | Resultado de                                        | cualitativo  | nominal | 1: seminoma<br>2: no seminoma                                                                                        | Ficha de recolección de datos |

|                                      |                                                                                                |              |         |                                                                                                       |                               |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|                                      | Anatomía patológica                                                                            |              |         |                                                                                                       |                               |
| <b>Grupo de riesgo</b>               | Grupo de riesgo según IGCCC**                                                                  | cualitativo  | Nominal | 1. Good risk<br>2. intermediate risk<br>3. Poor risk                                                  | Ficha de recolección de datos |
| <b>Orquiectomía</b>                  | Procedimiento realizado por urólogo                                                            | cualitativo  | nominal | 0.no<br>1.si                                                                                          | Ficha de recolección de datos |
| <b>Tipo de quimioterapia</b>         | Esquema de quimioterapia empleada                                                              | cualitativo  | nominal | 1: BEP<br>2: VIP<br>3: TIP<br>4: otro                                                                 | Ficha de recolección de datos |
| <b>Tipo de Respuesta</b>             | Respuesta según RECIST***                                                                      | cualitativo  | Nominal | 1: Respuesta completa<br>2: Respuesta parcial<br>3: Enfermedad estable<br>4: Progresión de Enfermedad | Ficha de recolección de datos |
| <b>Cirugía de rescate</b>            | cirugía realizada luego de quimioterapia                                                       | Cualitativo  | Nominal | 0: no<br>1: si                                                                                        | Ficha de recolección de datos |
| <b>Sobrevida libre de progresión</b> | Tiempo de vida desde fecha de diagnóstico hasta la fecha de primera progresión medida en meses | Cuantitativo | Razón   | 1-180                                                                                                 | Ficha de recolección de datos |
| <b>Sobrevida global</b>              | Tiempo de vida desde fecha de diagnóstico hasta el 31 de diciembre del 2021                    | Cuantitativo | razón   | 1-180                                                                                                 | Ficha de recolección de datos |

## **E. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS**

### **Identificación de Historias clínicas**

Para la identificación de historias clínicas, se usará la base de datos del servicio de anatomía patológica, la cual tiene codificado los resultados de muestras según el tipo anatomopatológico.

### **Revisión de historias clínicas**

Se revisarán las historias clínicas que cumplan los criterios de inclusión y exclusión, los datos obtenidos se llenaran en la ficha de recolección de datos la cual incluye edad , antecedente de criptorquidia, número de hijos , preservación de espermatozoides, ubicación de tumor primario , sitios de metástasis , marcadores tumorales (AFP , BHCG, DHL), estadio clínico, fecha de diagnóstico , tipo histológico , clasificación según grupo de riesgo , orquiectomía , tipo de quimioterapia que recibió el paciente , tipo de respuesta al tratamiento , cirugía de rescate posterior a tratamiento con quimioterapia , tiempo de sobrevida libre de progresión de enfermedad y tiempo de sobrevida global (Ver anexo 1).

Para los datos de sobrevida global, se calculará el tiempo hasta el evento de interés (muerte) es decir desde la fecha de diagnóstico hasta la notificación de fecha de defunción a 60 meses.

Posterior a ello los datos serán digitalizados inicialmente en formato de Excel y luego serán ingresados al software estadístico STATA para el análisis respectivo.

## **F. ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO**

Los datos que involucren la identidad del paciente serán excluidos del presente estudio, con la finalidad de proteger la misma. Así mismo el presente proyecto de investigación será presentado al comité de ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. En este estudio no se requería consentimiento informado ya que se trabajará con datos obtenidos de historia clínica.

## **G. PLAN DE ANÁLISIS**

Para el análisis estadístico se usará el software estadístico STATA. Se realizará análisis descriptivo para informar las medianas y el rango, así como el mínimo y el máximo de las variables continuas. El número y porcentaje se utilizarán para describir variables categóricas. Para evaluar las curvas de supervivencia se determinará según el método de Kaplan-Meier, la comparación de las curvas de supervivencia será realizada mediante la prueba de Log-Rank. La correlación entre los resultados de supervivencia y otras variables se realizará mediante chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher. Los valores de  $p \leq 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos. Para los análisis multivariado se usará el modelo de Cox .

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stang A, Trabert B, Wentzensen N, Cook MB, Rusner C, Oosterhuis JW, et al. Gonadal and extragonadal germ cell tumours in the United States, 1973-2007. *Int J Androl* 2012;35(4):616–25.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7–33.
3. Rusner C, Trabert B, Katalinic A, Kieschke J, Emrich K, Stang A, et al. Incidence patterns and trends of malignant gonadal and extragonadal germ cell tumors in Germany, 1998-2008. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(4):370–3
4. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: Renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):93–105.
5. Rijlaarsdam MA, Looijenga LHJ. An oncofetal and developmental perspective on testicular germ cell cancer. *Semin Cancer Biol*. 2014; 29:59–74.
6. Chaganti RS, Houldsworth J. Genetics and biology of adult human male germ cell tumors. *Cancer Res*. 2000;60(6):1475–82.
7. Chahoud J, Kohli M. Managing extragonadal germ cell tumors in male adults. *AME Med J*. 2020; 5:8–8.
8. Cheng L, Albers P, Berney DM, Feldman DR, Daugaard G, Gilligan T, et al. Testicular cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):29
9. Williams LA, Pankratz N, Lane J, Krailo M, Roesler M, Richardson M, et al. Klinefelter syndrome in males with germ cell tumors: A report from the

Children's Oncology Group: A Report from the Children's Oncology Group.  
Cancer. 2018;124(19):3900–8.

10. Dieckmann K-P, Frey U, Lock G. Contemporary diagnostic work-up of testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol*. 2013;10(12):703–12.
11. Murray MJ, Huddart RA, Coleman N. The present and future of serum diagnostic tests for testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2016;13(12):715–25
12. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz J-P, Schmoll H-J, Horwich A, Gerl A, et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol*. 2002;20(7):1864–73.
13. Beyer J, Collette L, Sauv   N, Daugaard G, Feldman DR, Tandstad T, et al. Survival and new prognosticators in metastatic seminoma: Results from the IGCCCG-update consortium. *J Clin Oncol*. 2021;39(14):1553–62

## **PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA**

**PRESUPUESTO:** El presente estudio será autofinanciado.

|                      | Costo      |
|----------------------|------------|
| Útiles de escritorio | 100 soles  |
| Laptop               | 2500 soles |
| Pago a investigador  | 0 soles    |
| Estudio estadístico  | 700 soles  |
| Total                | 3300 soles |

## **CRONOGRAMA:**

| <b>Fecha</b> | <b>Actividad</b>                           |
|--------------|--------------------------------------------|
| Abril.2022   | Presentación a comité de ética             |
| Mayo.2022    | Recolección de datos de historias clínicas |
| Junio.2022   | Análisis de datos                          |
| Julio.2022   | Reporte final                              |

## ANEXOS

### FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

|                                                            |                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NÚMERO DE HCL</b>                                       |                                                                                                   |
| <b>EDAD</b>                                                |                                                                                                   |
| <b>CRIPTORQUIDEA</b>                                       | (SÍ) (NO)                                                                                         |
| <b>Nº DE HIJOS</b>                                         |                                                                                                   |
| <b>PRESERVACION DE ESPERMAZOIDES</b>                       | (SÍ) (NO)                                                                                         |
| <b>TUMOR PRIMARIO</b>                                      | (TESTICULAR ) (RETROPERITONEAL ) (MEDIASTINAL) (OTROS: )                                          |
| <b>SITIO DE METÁSTASIS</b>                                 | (GANGLIONAR) (PULMONAR) (HEPÁTICO) (CEREBRO)( ÓSEO) (OTROS: .....)                                |
| <b>AFP (ALFA-FETO PROTEÍNA)</b>                            |                                                                                                   |
| <b>BHCG (GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA FRACCIÓN BETA)</b> |                                                                                                   |
| <b>DHL (DESHIDROGENASA LÁCTICA)</b>                        |                                                                                                   |
| <b>ESTADIO CLÍNICO</b>                                     | (I) ( IA) (IB ) (IS)<br>(II) (IIA ) (IIB) (IIC)<br>(III) (IIIA) (IIIB) (IIIC)                     |
| <b>FECHA DE DIAGNÓSTICO</b>                                | ..... /...../.....                                                                                |
| <b>TIPO HISTOLÓGICO</b>                                    | (SEMINOMA) (NO SEMINOMA)                                                                          |
| <b>GRUPO DE RIESGO</b>                                     | (GOOD RISK) (INTERMDIATE RISK) (POOR RISK)                                                        |
| <b>ORQUIECTOMÍA</b>                                        | (SI) (NO)                                                                                         |
| <b>TIPO DE QUIMIOTERAPIA</b>                               | (BEP) (VIP) (TIP) (OTRO:.....)                                                                    |
| <b>TIPO DE RESPUESTA</b>                                   | (RESPUESTA COMPLETA)<br>(RESPUESTA PARCIAL)<br>(ENFERMEDAD ESTABLE)<br>(PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD) |
| <b>CIRUGÍA DE RESCATE</b>                                  | (SI) (NO)                                                                                         |
| <b>SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN (meses)</b>               |                                                                                                   |
| <b>SOBREVIDA GLOBAL (meses)</b>                            |                                                                                                   |

\*En los recuadros con paréntesis se debe de marcar solo una opción

\*\*En los recuadros donde no haya paréntesis debe de completarse con información numérica