



**Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla  
Departamento de Posgrado en el area de salud**

Instituto Mexicano del Seguro Social  
Unidad Medica de Alta Especialidad  
Hospital de Especialidades Puebla  
Centro Medico Nacional  
General de División “Manuel Avila Camacho”

**Titulo**

“Características clínicas entre los pacientes con cáncer de testículo que se encuentran en segunda línea versus los pacientes con respuesta en la primera línea”.

**Tesis**

Para obtener el diploma en especialidad en urología

**Presenta:**

Carlos Alberto Aquino Franco

Investigador responsable:  
Dr. Elieser Fernandez Vivar

Investigador asociado:  
Dr. Arturo Garcia Galicia

Numero de registro nacional  
R-2022-2101-089



**UPAEP – Secretaría General**

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyła**

**Tesis Digitales Restricciones de uso:**

**DERECHOS RESERVADOS ©**

**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de textos, imágenes, gráficas, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité de Ética en Investigación **21018**  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL GRAL. DR. MANUEL ÁVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CE 21 114 059  
Registro CONNOROTICA 21 CEI 002 2018073

FECHA Juves, 03 de noviembre de 2022

Dr. Elisier Fernández Vívar

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ENTRE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE TESTÍCULO QUE SE ENCUENTRAN EN SEGUNDA LINEA VERSUS LOS PACIENTES CON RESPUESTA EN LA PRIMERA LINEA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional  
Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**M.C. Georgina Guadalupe Quiroz Bayardo**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21018

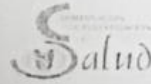
Impresión

**IMSS**

SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 2101  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. HANGEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 21 CEI 002 2018073

FECHA Lunes, 07 de noviembre de 2022

Dr. Elieser Fernández Vilar

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ENTRE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE TESTÍCULO QUE SE ENCUENTRAN EN SEGUNDA LINEA VERSUS LOS PACIENTES CON RESPUESTA EN LA PRIMERA LINEA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional  
R-2022-2101-089

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. JOSE ALVARO PARRA SALAZAR**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD



GOBIERNO DE  
MÉXICO



DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Especialidades de Puebla

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA

PUEBLA, PUE., A 19 de enero de 2023.

**AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD**

LOS ASESORES: Dr. Arturo García Galicia  
Dr. Eliesor Fernández Vivar.

DE LA TESIS TITULADA: Características clínicas entre los pacientes  
con cáncer de testículo que se encuentran  
en segunda línea versus los pacientes con  
respuesta en la primera línea.

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: Dr. Carlos Alberto Aquino Franco.

DE LA ESPECIALIDAD: Urología

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS CON NÚMERO  
DE REGISTRO NACIONAL: R-2022-2101-089

**AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN**

Dr. Eliesor Fernández Vivar  
CIRUJANO UROLOGO  
Ced. Prb. 2294662  
Ced. Est. 2104911  
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Dr. Arturo García Galicia  
JEFE DE DIVISION  
DE INVESTIGACION EN SALUD  
HMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
MAC  
79729  
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

\_\_\_\_\_  
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

\_\_\_\_\_  
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)



GOBIERNO DE  
MÉXICO

CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 19 de enero de 20 23.

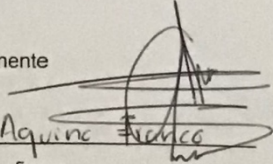
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Carlos Alberto Aquino Franco, en mi  
calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la residencia médica de  
Urología de fecha 2019-2023  
manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis  
titulado Características clínicas entre los pacientes con  
cáncer de testículo que se encuentran en segunda línea  
versus los pacientes con respuesta en la primera  
línea.  
\_\_\_\_\_, el cual ha sido asesorado por el (los)  
doctor

(es) Arturo García Galicia y Elieser Fernández Vivar  
\_\_\_\_\_  
en las instalaciones del Instituto Mexicano del  
Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología,  
resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé  
contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos  
de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en  
consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del  
Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se  
reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro  
Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que  
mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi  
participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Carlos Alberto Aquino Franco  


Nombre y firma

## Tabla de contenido

<b>Resumen.....</b>	<b>7</b>
<b>1.- Antecedentes.....</b>	<b>9</b>
<b>1.1 Antecedentes generales.....</b>	<b>9</b>
<b>1.2 Antecedentes específicos.....</b>	<b>13</b>
<b>2.- Planteamiento del problema .....</b>	<b>21</b>
<b>3.- Justificación .....</b>	<b>22</b>
<b>4.- Material y métodos .....</b>	<b>23</b>
<b>5. Resultados. ....</b>	<b>25</b>
<b>6. Discusion de resultados.....</b>	<b>30</b>
<b>7. Conclusiones. ....</b>	<b>32</b>
<b>8.Bibliografía .....</b>	<b>34</b>
<b>9. Anexos.....</b>	<b>37</b>

## Resumen

Características clínicas entre los pacientes con cáncer de testículo metastásico que se encuentran en segunda línea de quimioterapia versus los pacientes con respuesta a la primera línea

Autores: Dr. Carlos Alberto Aquino Franco\*, Dr. Eliser Fernández Vivar\*\*, Dr. Arturo García Galicia\*\*\*. Afiliación: \* Residente de quinto año de Urología. \*\* Medico no familiar adscrito al servicio de urología en HE Puebla IMSS. \*\*\* Jefe de División de Investigación en Salud en HE Puebla IMSS.

Antecedentes: Se ha observado que el mal pronóstico de los resultados para los pacientes con TGCT se deben principalmente a la afectación metastásica extraganglionar (enfermedad en estadio clínico III), e incluso entre los pacientes con enfermedad metastásica, los predictores de supervivencia son multifactoriales.

Objetivo: Comparar las características clínicas entre los pacientes con cáncer de testículo que se encuentran en segunda línea y los pacientes con respuesta en la primera línea.

Material y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal, comparativo donde se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de testículo con actividad tumoral ganglionar y extraganglionar que recibieron tratamiento completo con primera línea y segunda línea en el periodo de tiempo de 2017-2022. Se incluyeron como características clínicas la edad, marcadores tumorales, histología y estadio clínico la momento del diagnóstico.

Resultados: Se incluyeron 93 pacientes, divididos en dos grupos, 70 pacientes que presentaron respuesta completa a tratamiento de primera línea con esquema completo de

quimioterapia (EP o BEP) y 23 pacientes que se encontraban en esquema de segunda línea de quimioterapia. se realizó la prueba de hipótesis de t de student para muestras no relacionadas entre las edades de los pacientes con respuesta a primera línea versus los pacientes con respuesta a segunda línea para la edad con un p valor de 0.19 y para marcadores tumorales con un p valor de  $<0.05$ . Y se realizo prueba de Xi cuadrada para histologia y estadio clinico con un p valor  $<0.05$ .

Conclusión: Los marcadores tumorales, el estadio clinico y la histologia son determinantes en la respuesta a primera linea de quimioterapia.

Características clínicas entre los pacientes con cáncer de testículo metastásico que se encuentran en segunda línea de quimioterapia versus los pacientes con respuesta a la primera línea

## **1.- Antecedentes**

### **1.1 Antecedentes generales.**

Los tumores testiculares representan el 1% de las neoplasias malignas del varón, y son la causa más común de tumor maligno entre los 15 y los 35 años; la mayoría derivan de las células germinales (93 %) y el restante 7 % de las células del estroma gonadal (células de Leydig, células de Sertoli y tejido de sostén de las células germinales). (1)

Durante las últimas décadas y en los países industrializados, se ha observado un aumento constante en su incidencia. La mayoría de los tumores testiculares derivan de las células germinales (cáncer de testículo de células germinales seminoma y no seminoma) y en más del 70% de los pacientes la enfermedad se diagnostica en estadio I. (1)

En la base de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) México ocupa el tercer lugar en muertes por tumor testicular en Latinoamérica. (2)

En 2016 Estados Unidos registró 8 700 nuevos casos y 380 muertes, afortunadamente la supervivencia a 5 años incrementó de 83% en 1975-1977 a 97% en 2005-2011. (2)

Dentro de los factores de riesgo para padecer un cáncer testicular tenemos: Criptorquidia, Tumor Testicular contralateral, Historia familiar de cáncer testicular, Infertilidad masculina/Disgenesia gonadal, Microlitiasis Testicular. (1)

Tener un hermano con cáncer de testículo aumenta el riesgo de un hombre alrededor de 8 a 10 veces, mientras que el cáncer de testículo en el padre aumenta el riesgo del hijo cuatro veces. El riesgo para cáncer de testículo en hombres con criptorquidia se estima que está 10 a 15 veces más elevado que en la población general, resultando en 2 a 3% de riesgo durante su vida para cáncer de testículo. (3)

La orquiopexia prepuberal se recomienda en hombres con criptorquidia para facilitar la detección de cáncer de testículo (además de otros beneficios), pero si la orquidopexia reduce el riesgo sigue aún sin respuesta y es controversial. Hombres que se les ha diagnosticado cáncer de testículo tienen alrededor de 3% de riesgo de desarrollar un segundo cáncer en el testículo contralateral (3)

Los tumores testiculares pueden dividirse histológicamente en células germinales y no germinales. Los tumores de células germinales a su vez pueden dividirse en: seminomatosos y no seminomatosos: Dentro de los tumores no seminomatosos se encuentra carcinoma embrionario, coriocarcinoma, tumor del saco de Yolk y teratoma. (2)

La mayoría de los cánceres testiculares son tumores de células germinales, que se clasifican como seminoma y no seminomatosos. Siendo los no seminomatosos los más frecuentes (64,7%). En comparación con el seminoma testicular, los no seminomatosos tienen un

pronóstico desfavorable. El embrionario y el coriocarcinoma son dos tipos con mal pronóstico debido a su tendencia a la diseminación hematológica y linfática precoz. 7 (4)

La presentación clásica suele ser un tumor testicular no dolorosa en casos de tumor primario, pero esto sucede en la minoría de pacientes. En algunos casos, la tumoración testicular se acompaña de dolor difuso, endurecimiento, eritema o la combinación de alguno de estos (3).

La evaluación de un tumor testicular se debe evaluar, mediante ecografía testicular y marcadores tumorales: AFP y subunidad beta de la hormona gonadotropina coriónica humana (b-hCG), Deshidrogenasa Láctica y Fosfatasa alcalina. (1)

Alfafetoproteína: En la formación embriológica del feto, es producida por el saco vitelino, aparato digestivo e hígado. Sus concentraciones más elevadas se encuentran durante la semana 12 de gestación, y disminuyen un año después del nacimiento. Los valores normales en hombres son de menos de 40 mcg/L. Es producida por el carcinoma embrionario puro, el teratocarcinoma, el tumor del saco vitelino o por la combinación de estos. (1)

Gonadotropina coriónica humana: En condiciones normales, es producida por el tejido trofoblástico. En los TCG, las células sincitiotrofoblásticas son las que producen HCG, cuya vida media es de 24 a 36 horas. El rango normal para los hombres es de 0-5 UI/ml. Todos los pacientes con coriocarcinoma y más de la mitad de quienes presentan Carcinoma Embrionario elevan este marcador tumoral. (1)

Deshidrogenasa Láctica: Es detectada en músculo liso, cardíaco, esquelético, hígado, riñón y cerebro. Sus valores normales oscilan de 105 a 333 UI/L. Es útil en detección y seguimiento de tumores de células germinales, sin embargo, deben excluirse otras entidades que estén produciendo elevación de esta enzima. (1)

La ecografía tiene casi un 100% de sensibilidad para detectar neoplasias testiculares. El eco-Doppler puede ser de utilidad para el diagnóstico, valorando un posible aumento del flujo vascular. Los tumores benignos aparecerán como masas bien definidas, de bordes delimitados y escasa vascularización. Los quistes epidermoides aparecen como lesiones intratesticulares bien delimitadas, con un área central hipoecogénica rodeada de un halo hiperecogénico. Los tumores del saco vitelino tienen una apariencia más sólida, hipoecóica y homogénea (1)

Los marcadores tumorales LDH (lactato deshidrogenasa), AFP (alfa-fetoproteína) y  $\beta$ -HCG (gonadotropina coriónica humana) producidos por algunas de las células cancerosas y medibles en suero contribuyen a establecer el diagnóstico, siendo la LDH el marcador menos específico. Estos marcadores también se utilizan para la estratificación del riesgo y el seguimiento de pacientes con enfermedad metastásica, lo que los convierte en una herramienta de gran valor para los oncólogos en la práctica diaria. 3 (5)

La proporción de pacientes con marcadores tumorales elevados varía según el subtipo histológico. (5)

Alrededor del 90% de los tumores no seminomas serán positivos para AFP o  $\beta$ -HCG y hasta un 30% de los seminomas serán positivos para  $\beta$ -HCG [2]. La LDH está elevada en el 40-60% de los pacientes independientemente del tipo de tumor histológico. (5)

## **1.2 Antecedentes específicos.**

Es una de las neoplasias solidas más curables y sirve como ejemplo del tratamiento multimodal e interdisciplinario del cáncer. El incremento dramático en la sobrevida es el resultado del estadio, técnicas diagnósticas efectivas, esquemas quimioterapéuticos, radioterapia, cirugía y seguimiento estricto de los pacientes, así como terapias de salvamento. (3)

Anterior a 1970 la mortalidad era mayor de 50%, actualmente es menor de 5% (3).

A la mayoría de los pacientes se les diagnostica una enfermedad clínicamente localizada en una etapa temprana, que tiene una alta tasa de curación. Los tumores de células germinales de testículo son tumores quimiosensibles y pueden tener una supervivencia excelente con metástasis generalizadas. (4)

Los marcadores tumorales son cruciales en el diagnóstico, clasificación, pronóstico y vigilancia posterior al tratamiento de los tumores testiculares. (2)

La estadificación del tumor testicular se basa en la determinación de la extensión de la enfermedad y la evaluación de los niveles de los marcadores tumorales posteriores a la orquiectomía. El sistema pTNM (pT: Tumor, N: Ganglios, Metástasis) utilizados por la

AJCC (American Joint Committee on Cancer) es el estándar internacionalmente aceptado (2).

El sistema de estadificación actual para el cáncer de testículo intenta diferenciar los sitios de afectación metastásica mediante la categorización de la enfermedad metastásica no pulmonar (M1b, estadio IIIC) en un estadio superior en comparación con la afectación de los ganglios linfáticos pulmonares o no regionales (M1a, predominantemente estadio IIIA-B).<sup>4</sup> Esta clasificación se basa en estudios anteriores que sugieren resultados relativamente peores para los pacientes que tienen sitios metastásicos no pulmonares afectados y, en consecuencia, los pacientes con enfermedad M1b se clasifican en una estratificación de riesgo peor según el Grupo Cooperativo Internacional de Cáncer de Células Germinales.<sup>6</sup> (6)

La elevación de los marcadores tumorales además de ser una herramienta en el diagnóstico también se utilizan para la estadificación tumoral, sugiriendo que una elevación es directamente proporcional a la probabilidad de gran carga tumoral, presencia de ganglios regionales y metástasis a distancia (2).

Debido a las estrategias multimodales disponibles para tratar estos tumores, los pacientes con TGCT tienden a exhibir resultados clínicos favorables, con > 80% de supervivencia general a 5 años y menos de 500 muertes específicas por cáncer anualmente en los Estados Unidos. (6)

Los malos resultados para los pacientes con TGCT se deben principalmente a la afectación metastásica extraganglionar (enfermedad en estadio clínico III), e incluso entre los pacientes con enfermedad metastásica, los predictores de supervivencia son multifactoriales (6).

Los sitios extraganglionares más comunes de afectación del TGCT son el hígado, los huesos y el cerebro; la afectación de estos sitios, en particular el hueso y el cerebro, se ha asociado con peores resultados. Sin embargo, el impacto relativo de los sitios de órganos afectados en la supervivencia de los pacientes con enfermedad M1b no se ha evaluado sistemáticamente (6).

Se ha demostrado que muchos factores contribuyen al pronóstico del cáncer testicular avanzado, y el sitio metastásico tiene un papel importante en muchas neoplasias malignas (7).

El impacto pronóstico favorable del pulmón es ampliamente conocido según los datos del International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) 5 (8)

Sin embargo, varios inconvenientes limitan la posibilidad de generalizar los datos anteriores en las poblaciones contemporáneas. Ya que aproximadamente el 9-11% de los pacientes con cáncer de testículo metastásico tienen metástasis atípicas (no pulmonares). (8).

En el estudio realizado en 2020 por Xu et al. (8) los sitios más comunes de metástasis fueron pulmón (1.029 casos, 61,9%), seguidos de ganglios linfáticos distantes (601 casos, 36,2%), hígado (252 casos, 15,2%), hueso (112 casos, 6,7%) y cerebro (106 casos, 6,4%). La

mayoría de los pacientes (953, 57,4%) tenían un solo sitio de metástasis a distancia, seguido de dos sitios (444, 26,7%), tres sitios (73, 4,4%) y cuatro sitios (10, 0,6%).

En este mismo artículo de 2020 por Xu et al. (8) los pacientes con seminoma generalmente tenían metástasis en los ganglios linfáticos a distancia (199 casos, 49,4%), seguidas de las de pulmón (108 casos, 26,8%). Además, los pacientes con tumores germinales no seminomatosos tenían más probabilidades de tener metástasis pulmonares (855 casos, 72,5%), seguidos de ganglios linfáticos distantes (385 casos, 32,6%).

En el estudio de Patel et al de 2019 (6) se incluyeron un total de 969 pacientes diagnosticados con cáncer de testículo en estadio III con metástasis a distancia con una mediana de seguimiento de 21 meses, se confirmó que 185 hombres (19,1%) habían muerto de cáncer testicular, mientras que 225 (23,2%) murieron por cualquier causa. En total, se confirmó que 23 muertes (2,4%) se debieron a causas distintas de cáncer de testículo, mientras que no se confirmó definitivamente que 17 (1,8%) estuvieran relacionadas o no con el cáncer de testículo). El aumento de la edad fue un predictor estadísticamente significativo de peor supervivencia cáncer-específica, mientras que la histología, el año de diagnóstico y la invasión linfovascular no se asociaron con supervivencia cáncer-específica. La enfermedad en estadio IIIC se asoció fuertemente con supervivencia cáncer-específica en un análisis multivariable (índice de riesgo [HR], 5,17; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,83-9,42;  $P < 0.01$ ). En una evaluación de sitios individuales de metástasis, la metástasis al cerebro pareció tener la mayor asociación con supervivencia cáncer-específica deficiente entre los

sitios incluidos (HR, 2,49; IC del 95%, 1,69-3,66; P<,01), y esto fue seguida de metástasis al hígado y al hueso.

Patel et al de 2019 (6) concluyo que. los pacientes en estadio III con solo un sitio no pulmonar involucrado, aquellos con metástasis cerebrales exhibieron la peor supervivencia, y fueron seguidos por aquellos con compromiso hepático o óseo. De acuerdo con el esquema de estadificación actual, pacientes con afectación pulmonar aislada tendieron a exhibir los mejores resultados de supervivencia. Además, los pacientes con afectación de más de un sitio no pulmonar tuvieron peores resultados que aquellos con solo una metástasis no pulmonar, incluida la metástasis al cerebro.

De acuerdo con la guía de la National Comprehensive Cancer Network, se sugiere la quimioterapia con bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP) como el tratamiento de primera línea para el TCGNS avanzado. (4)

Los TGCT metastásicos han sido un modelo para transformar un tumor sólido metastásico que alguna vez fue fatal en uno que es curable. El descubrimiento a mediados de los años 70 de que los tumores de células germinales son sensibles a la quimioterapia combinada convencional basada en cisplatino eventualmente resultó en una mejora en la supervivencia a 5 años de menos del 10% a más del 80% incluso en pacientes con enfermedad diseminada. Sin embargo, entre el 15% y el 20% de todos los pacientes y el 50% de los pacientes de bajo riesgo son refractarios al tratamiento y solo el 50% de los pacientes pueden curarse después de una recaída con una terapia de rescate que consiste en platino en dosis altas seguida de un trasplante de células madre o quimioterapias tradicionales. (9)

La mayoría de los pacientes que progresan después de una terapia de dosis alta sucumbirán a su enfermedad, al igual que los pacientes que experimentan una recaída tardía. (9)

Los tumores de células germinales y el carcinoma embrionario tienen una hipersensibilidad intrínseca a la muerte celular inducida por fármacos. La base de esta hipersensibilidad y los mecanismos para explicar la resistencia a la quimioterapia siguen siendo esquivos. Los TGCT probablemente representan células germinales transformadas y pueden haber heredado mecanismos únicos de sensibilidad al daño del ADN y otros tipos de estrés para prevenir mutaciones de la línea germinal. Las alteraciones en los mecanismos tradicionales de sensibilidad y resistencia al cisplatino en otros tumores sólidos generalmente no se han aceptado como las razones de la hipersensibilidad de los tumores de células germinales. (9)

Los seminomas son muy sensibles al tratamiento con cisplatino y son muy curables independientemente del estadio. Los no seminomas son algo menos sensibles a la quimioterapia, especialmente para los tumores de grado y estadio más avanzados 9

Para TGCT avanzados, bleomicina, etopósido y cisplatino o etopósido, ifosfamida y cisplatino (VIP) son los estándares de atención de primera línea. El International Germ Cell Cancer Collaborative Group diseñó una clasificación de riesgo basada en marcadores séricos y sitios primarios y metastásicos que dividía a los pacientes con metástasis no seminomatosas en riesgo bueno, intermedio y malo con tasas de curación del 90%, 75% y 50%, respectivamente (9).

Resistencia previa al objetivo

Antes de que el cisplatino se una al ADN, las células cancerosas pueden evitar la citotoxicidad mediante dos mecanismos principales: primero, disminución de la acumulación celular de cisplatino y segundo, mayor desintoxicación del cisplatino por glutatión, metalotioneínas y “depuradores” citoplasmáticos nucleofílicos (9)

Resistencia al objetivo.

Un mecanismo propuesto para la resistencia al cisplatino implica una alta expresión de la proteína de caja de grupo de alta movilidad 1 (HMGB1) en las células TGCT [81]. HMGB1 parece unirse de forma selectiva a los enlaces cruzados del ADN del cisplatino e interfiere con la NER [82-85]. Al igual que HMGB1, HMGB4 también se expresa en gran medida en TGCT y también reconoce los enlaces cruzados entre cadenas de cisplatino-ADN, deteniendo la maquinaria NER que, de otro modo, extirparía y repararía el daño [81]. Por lo tanto, un mecanismo propuesto para explicar la quimiosensibilidad de TGCT es la capacidad disminuida para reparar aductos de platino-ADN entre cadenas, el más tóxico de los aductos inducidos por cisplatino mediante reparación por escisión o recombinación homóloga (10).

La resistencia post-objetivo al cisplatino puede resultar de alteraciones en las vías de transducción de señales que median la apoptosis en respuesta al daño del ADN. El daño del ADN inducido por cisplatino no reparable conduce a la activación de una cascada de señalización multiramificada con resultados proapoptóticos (11).

La resistencia post-objetivo al cisplatino puede resultar de alteraciones en las vías de transducción de señales que median la apoptosis en respuesta al daño del ADN. El daño del

ADN inducido por cisplatino no reparable conduce a la activación de una cascada de señalización multiramificada con resultados proapoptóticos.

Una característica distintiva de los TGCT es que carecen de mutaciones de p53 en comparación con casi todos los demás tumores sólidos. Varios grupos han aportado pruebas de que la hiperactivación de p53 es un mecanismo clave para la hipersensibilidad de los TGCT al cisplatino. Sin embargo, el papel de las mutaciones de p53 en la resistencia al cisplatino de los TGCT ha sido controvertido [3,96]. Las mutaciones en p53 y la sobreexpresión de MDM2 parecen ocurrir en una proporción de TGCT refractarios al cisplatino (12)

La quimioterapia de rescate de dosis alta con rescate de células madre o la quimioterapia de dosis convencional pueden inducir remisiones en aproximadamente el 25% de los casos de recaída. (13)

El tratamiento de la enfermedad refractaria con recaídas múltiples es muy desafiante y la mayoría de los casos no se pueden curar. Los enfoques dirigidos que incluyen inhibidores de tirosina quinasa e inmunoterapia no han logrado demostrar actividad en estos casos refractarios. Los mecanismos de hipersensibilidad y resistencia adquirida en los TGCT son probablemente multifactoriales y podrían incluir la desintoxicación celular, la acumulación alterada de platino, la reparación del ADN y las alteraciones en las vías apoptóticas (14).

Los mecanismos responsables de la sensibilidad y la resistencia de TGCT pueden estar relacionados con la forma en que estos tumores responden al ADN dañado mediado en parte por su contexto celular único. (15)

Objetivos general

Comparar las características clínicas entre los pacientes con cáncer de testículo que se encuentran en segunda línea y los pacientes con respuesta en la primera línea.

## **2.- Planteamiento del problema.**

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con cáncer de testículo metastásico que se encuentran en segunda línea de quimioterapia versus los pacientes con respuesta a la primera línea tratados en el servicio de urología de la UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “Gral. de Div Manuel Ávila Camacho”, del Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla en el periodo 2017 a 2020?

### **3.- Justificación**

El cáncer testicular es el tumor sólido más común entre los hombres de 15 a 34 años. La incidencia anual ajustada por edad en los Estados Unidos es de 5,6 casos por 100 000 personas, con un pico de 14,6 casos por 100 000 personas de 30 a 34 años.

La incidencia de cáncer testicular ha aumentado en las últimas décadas por razones poco claras. Con un tratamiento eficaz, la tasa de supervivencia general a cinco años es del 97 %. Para 2012, en América Latina, la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud estimó una incidencia de esta enfermedad de 2.6 por cada 100,000 habitantes.

Entre el 15% y el 20% de todos los pacientes con cáncer de testículo metastásico y el 50% de los pacientes de pobre riesgo son refractarios al tratamiento por lo que es importante establecer las características que presentan los pacientes con respuesta a primera línea en comparación de aquellos que recibieron terapia de segunda línea.

#### **4.- Material y métodos**

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal, comparativo donde se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de testículo con actividad tumoral ganglionar y extraganglionar que recibieron tratamiento completo con primera línea y segunda línea en el periodo de tiempo de 2017-2022.

Se revisaron expedientes y se evaluarán las diferentes características clínicas (edad, marcadores tumorales, histología y estadio clínico al momento del diagnóstico) presentes en pacientes con respuesta a primera línea de quimioterapia versus aquellas características presentes en paciente que recibieron tratamiento con segunda línea de quimioterapia. Los criterios de inclusión fueron pacientes de cualquier edad con diagnóstico de cáncer de testículo con actividad tumoral ganglionar y extraganglionar demostrada por radiografía de tórax, tomografía y resonancia magnética de abdomen y pelvis, que recibieron primera línea de quimioterapia consistente en el esquema EP de 4 ciclos (etopósido y cisplatino), que recibieron primera línea de quimioterapia consistente en el esquema BEP de 3 ciclos (bleomicina, etopósido y cisplatino) y aquellos que recibieron segunda línea de quimioterapia consistente en el esquema TIP (Paclitaxel, Ifosfamida, Cisplatino) o que recibieron segunda línea de quimioterapia consistente en el esquema VeIP (Vinplatina, Ifosfamida, Cisplatino).

Analisis estadístico: Para las características clínicas de edad y marcadores tumorales se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución de la muestra, obteniendo una distribución normal, por lo que se en ambos casos la prueba de

hipótesis de T de student para muestras no relacionadas. En cuanto a la histología y al estadio clínico se evaluó con la prueba estadística de  $X^2$ , Se calculó un valor de p para probar la significancia estadística de las variables de 0.05.

#### Aspectos éticos

El presente estudio, fue realizado a través de la revisión de expedientes electrónicos en ningún momento dañó la integridad del sujeto tratado de acuerdo con lo expuesto en el informe de Belmont, declaración de Helsinki y en apego al reglamento de ley general de salud en materia de investigación para la salud. Los tratamientos que se realizaron son estandarizados para el tratamiento de cáncer de testículo metastásico, por lo que no se violó la integridad física ni moral de ninguno de los pacientes estudiados. En todo momento se guardó el anonimato de los participantes.

## 5. Resultados.

De acuerdo con los criterios de inclusión, se incluyeron en este estudio 93 pacientes, divididos en dos grupos, 70 pacientes que presentaron respuesta completa a tratamiento de primera línea con esquema completo de quimioterapia (EP o BEP) y 23 pacientes que se encontraban en esquema de segunda línea de quimioterapia.

Como previamente se estableció se evaluaron en los pacientes la edad, marcadores tumorales, histología y estadio clínico al momento del diagnóstico.

La media de edad en los pacientes con respuesta a primera línea fue de 31 años mientras que la media de edad en los pacientes con respuesta segunda línea fue de 34 años.

Se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución de la muestra arrojando una KS de 0.007, por lo que se consideró una distribución normal.

Posteriormente se realizó la prueba de hipótesis de t de student para muestras no relacionadas entre las edades de los pacientes con respuesta a primera línea versus los pacientes con respuesta a segunda línea con un p valor de 0.19, por lo cual se puede afirmar que no existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de pacientes en relación con la edad.

En la siguiente tabla se muestran los resultados de las medias de marcadores tumorales

Tabla 1: Marcadores tumorales			
Grupo	Media de	Media de Fracción B de	DHL***
	AFP*	HCG**	

Pacientes con respuesta a primera línea de QT	31.8	112.08	286.5
Pacientes con respuesta a segunda línea de QT	601.3	1849.5	615.17
Poblacion Total	233.1	554.4	367.8
*Alfafetoproteina, ** Hormona gonadotropina coriónica humana, ***Deshidrogenasa lactica			

Para los tres marcadores tumorales se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución de la muestra, obteniendo en las tres una distribución normal, por lo que se realizo en todos los casos la prueba de hipótesis de T de student para muestras no relacionadas, los resultados de dicha prueba se representan en la siguiente tabla.

Tabla 2: Marcadores tumorales	
Marcador	P*
AFP	0.00001
Fraccion B de HCG	0.00000000000004
DHL	0.0000002
*T de studen para muestras no relacionadas.	

De acuerdo a lo observado en Tabla 2, encontramos que el valor de los marcadores tumorales al diagnostico en ambos grupos arrojo una  $p < 0.05$  lo cual es estadisticamente significativo y se puede asumir que entre mayor sea el valor al diagnostico existe mayor probabilidad de necesitar segunda linea de quimioterapia.

Otro de las características clinicas evaluadas en este estudio fue la histologia, en la siguiente tabla se representan los resultados obtenidos.

Tabla 3: Histología		
Histologia	Pacientes con respuesta a primera linea de QT	Pacientes con respuesta a segunda linea de QT
Seminoma	30	2
Carcinoma embrionario	9	2
Coriocarcinoma	10	3
Saco vitelino / carcinoma embrionario	15	3
Saco vitelino / coriocarcinoma	6	5
Coriocarcinoma / carcinoma embrionario	0	6
Coriocarcinoma / carcinoma embrionario	0	2

+ saco vitelino		
Total	70	23

En este caso

se utilizo la prueba estadística de  $X^2$  y se obtuvo una  $p < 0.05$  por lo cual es estadísticamente significativo y podemos asumir que la histología al diagnóstico es un determinante para predecir la respuesta a quimioterapia.

Además se evaluó como última característica clínica el estadio clínico al diagnóstico, obteniendo los resultados representados en la tabla 4.

Tabla 4. Estadios clínicos		
Estadio clínico*	Pacientes con respuesta a primera línea de QT	Pacientes con respuesta a segunda línea de QT
EC IIA	39	0
EC IIB	21	1
EC IIC	5	10
EC IIIA	5	6
EC IIIC	0	6
Total	70	23

\*De acuerdo a NCCN Guidelines Version 2.2022

Testicular cancer

Se evaluó con la prueba estadística de  $X^2$ , en la cual se obtuvo  $p < 0.05$ , la cual es estadísticamente significativa, por lo que se puede inferir que el estadio clínico al diagnóstico es determinante en la respuesta a tratamiento con quimioterapia.

## **6. Discusion de resultados.**

Los tumores testiculares de células germinales (TGCT) son los tumores más comunes en la población masculina joven, con un pico de incidencia en la tercera y cuarta décadas de la vida lo cual pudimos corroborar en nuestro estudio donde la media de edad fue de 32.4 años <sup>16</sup>.

En el estudio realizado por Dieckmann et al<sup>17</sup> en 2019 en el 48,1% de los pacientes recidivantes al menos uno de los 3 marcadores estaba elevado, en nuestro estudio, de acuerdo a los resultados se puede inferir que los marcadores tumorales son un factor clinico determinante en la respuesta a primera línea de quimioterapia.

La introduccion de los esquemas de quimioterapia con base en cisplatino resulto en la conversión de esta patología de mal pronostico en una enfermedad potencialmente curable<sup>18</sup>.

El esquema BEP ha probado ser el esquema con mas altas tasas de efectividad versus tumores de celulas germinales metastasicos, por lo que se ha establecido en guias internacionales como esquema de primera linea<sup>18</sup>.

A pesar de las altas tasas de éxito de esquemas de quimioterapia, un grupo no despreciable desarrollara enfermedad recurrente posterior a quimioterapias con base en BEP<sup>18</sup>.

En el estudio realizado en japon por Kumano et Al<sup>18</sup> observo que en los pacientes que presentaron enfermedad residual presentaron niveles elevados de de marcadores tumorales lo cual es comparable con nuestro estudio donde observamos que los pacientes con enfermedad resistente a primera linea presentaron niveles considerablemente mas altos con respecto a los pacientes que presentaron respuesta a esquema de quimioterapia de primera linea.

Kumano et Al<sup>18</sup> concluye que los factores de riesgo principales para presentar enfermedad residual y recurrente son marcadores tumorales elevados, pacientes con metastasis viscerales no pulmonares y tumores germinales primarios extragonadales asi como tumores de celulas germinales no seminomatosos, en comparacion con nuestro estudio dondes se observó que la presencia de marcadores tumorales elevados, histologia diferente a seminoma y estadios clinicos avanzados son factores determinantes en la respuesta a esquema de primera linea de quimioterapia.

## 7. Conclusiones.

El cancer de testiculo metastasico a partir de la aparición de los esquemas de quimioterapia con base en platino, lo cual ha mejorado el pronostico de estos pacientes, que previo a este acontecimiento, la enfermedad metastasica representava un pronostico pobre.

El esquema actual mas utilizado y recomendado a nivel mundial con base en platino es el esquema BEP, con una tasa de respuesta de 80% en la mayorias de los reportes de estudios a nivel mundial, en nuestro estudio la proporcion de pacientes que presentó respuesta favorable a tratamiento con esquema de primera linea fue del 75% versus el 25% respectivamente.

En nuestro estudio podemos concluir que la edad no represento un factor de riesgo para presentar resistencia a tratamiento con esquema de primera linea de quimioterapia, sin embargo la media de edad que se presentó es congruente con la presentacion de esta patología a nivel mundial.

Dentro de los factores de riesgo para presentar falta de respuesta a primera linea en nuestro estudio fueron los marcadores tumorales elevados, lo cual concuerda con los estudios reportados.

En nuestro estudio la histologia represento un factor de riesgo para presentar resistencia a tratamiento con esquema de primera linea.

Otro factor de riesgo que en nuestro estudio que representó factor de riesgo para presentar resistencia a tratamiento con esquema de primera linea fue el estadio clinico al momento del diagnostico lo cual es congruente con los estudios reportados a nivel mundial.

En conclusion los marcadores tumorales elevados, la histologia no seminomatosa y el estadio clinico avanzado representaron en nuestro estudio un factor de riesgo para presentar resistencia a quimioterapia con esquema de primera linea, sin embargo en la actualidad se estan evaluando los mecanismos moleculares para determinar los mecanismos por los cuales se presenta la resistencia a terapias con base en platino, sin embargo en nuestra unidad no se encuentran disponibles, por lo que consideramos que es necesario la realizacion de dichos estudios y posteriormente desarrollar estrategias para mejorar la atención en pacientes con cáncer de testículo metastasico.

## 8. Bibliografía

1. Ramos Luces O, Mendoza G, Haddad J, Díaz E, Márquez G, Reyes D, et al. Tumores testiculares y paratesticulares. *Epidemiología y manejo clínico-quirúrgico. VITAE*. 2019; Enero-Marzo(77).
2. Rodríguez-Valle ED, Maldonado-Ávila M, Rodríguez-Sánchez Y, Arévalo-García F, Jaspersen-Gastelum J, López-Alvarenga JC, et al. Correlation study of histologic pattern and clinical stage of testicular tumors with tumor markers. *Rev Mex Urol*. 2021; 81(1).
3. Bowen Flores EC, Zambrano Alban AT, Intriago Vélez AE, Burgos Quiroga AG. Tratamiento y pronóstico de cáncer testicular. *RECIMUNDO*. 2020; 4(4).
4. Syuan-Hao S, Chia-Lun C, Hung-Jen S. Testicular mixed germ cell tumor presenting with seizure as the initial symptom: a case report and literature review. *Int Braz J Urol*. 2019; 45(3).
5. Rosas Plaza X, Agthoven TV, Meijer C, de Jong S, Gietema JA, Looijenga LH. miR-371a-3p, miR-373-3p and miR-367-3p as Serum Biomarkers in Metastatic Testicular Germ Cell Cancers Before, During and After Chemotherapy. *Cells*. 2021; 8(1221).

6. Patel HD, Singla N, Ghandour RA, Freifeld Y, Cheaib JG, Woldu SL, et al. Site of Extranodal Metastasis Impacts Survival in Patients With Testicular Germ Cell Tumors. *Cancer*. 2019; 125(22).
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal J. Cancer Statistics, 2019. *CA CANCER J CLIN*. 2019; 69(1).
8. Peihang X, Jun W, Abudurexiti , Jin , Junlong W, Yijun S, et al. Prognosis of Patients With Testicular Carcinoma Is Dependent on Metastatic Site. *Front. Oncol*. 2020; 9(1495).
9. Lobo J, Jerónimo C, Henrique R. Cisplatin Resistance in Testicular Germ Cell Tumors: Current Challenges from Various Perspectives. *Cancers*. 2020; 12(1601).
10. Adra N, Einhorn LH. Testicular cancer update. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2017; 15(5).
11. Shen , Shih J, Hollern DP, Wang L, Bowlby R, Tickoo S, et al. Integrated Molecular Characterization of Testicular Germ Cell Tumors. *Cell Rep*. 2018; 23(11).
12. Oing C, Verem I, Mansour WY, Mokemeyer C, Dyshlovoy S, Honecker F. 5-Azacididine Exerts Prolonged Pro-Apoptotic Effects and Overcomes Cisplatin-Resistance in Non-Seminomatous Germ Cell Tumor Cells. *Int J Mol Sci*. 2019; 10(1).
13. Selfe J, Goddart N, McIntyre A, Taylor K, Renshaw J, Popov SD, et al. IGF1R signalling in testicular germ cell tumour cells impacts on cell survival and acquired cisplatin resistance. *J Pathol*. 2018; 244(2).

14. Schmidtova S, Kalavska K, Kucerova L. Molecular Mechanisms of Cisplatin Chemoresistance and Its Circumventing in Testicular Germ Cell Tumors. *Curr Oncol Rep.* 2018; 20(11).
15. Kalavska K, Conteduca V, De Giorgi U, Mego M. Molecular Mechanisms of Resistance in Testicular Germ Cell Tumors - clinical Implications. *Curr Cancer Drug Targets.* 2018; 18(10).
16. Voutsadakis J. The chemosensitivity of testicular germ cell tumors, *Cell Oncol.* 2014.
17. Dieckmann C, Simonsen-Richter H et Al. Serum Tumour Markers in Testicular Germ Cell Tumours: Frequencies of Elevated Levels and Extents of Marker Elevation Are Significantly Associated with Clinical Parameters and with Response to Treatment. *BioMed Research International*, 2019.
18. Kumano M, Miyake H, Hara I et al. Prognostic analysis of Japanese men with metastatic germ cell tumors showing favorable response to bleomycin, etoposide and cisplatin as first-line chemotherapy. *泌尿器科紀要* 2007, 53(12): 851-856

## 9. Anexos

<b>Tabla de recolección de datos</b>	
<b>Característica clínica</b>	
<b>Edad</b>	
<b>AFP</b>	
<b>DHL</b>	
<b>Fraccion Beta de HCG</b>	
<b>Histologia</b>	
<b>Estadio Clinico</b>	
<b>Esquema de primera linea</b>	
<b>Esquema de segunda linea</b>	
<b>Respuesta.</b>	

Estadificación



American Joint Committee on Cancer (AJCC)  
TNM Staging Classification for Testis Cancer 8th ed., 2017

**Table 1. Definitions for T, N, M**

**Clinical T Primary Tumor**

<b>cTX</b>	Primary tumor cannot be assessed
<b>cT0</b>	No evidence of primary tumor
<b>cTis</b>	Germ cell neoplasia <i>in situ</i>
<b>cT4</b>	Tumor invades scrotum with or without vascular/lymphatic invasion

**Note: Except for Tis confirmed by biopsy and T4, the extent of the primary tumor is classified by radical orchiectomy. TX may be used for other categories for clinical staging.**

**Pathological T Primary Tumor**

<b>pTX</b>	Primary tumor cannot be assessed
<b>pT0</b>	No evidence of primary tumor
<b>pTis</b>	Germ cell neoplasia <i>in situ</i>
<b>pT1</b>	Tumor limited to testis (including rete testis invasion) without lymphovascular invasion
<b>pT1a*</b>	Tumor smaller than 3 cm in size
<b>pT1b*</b>	Tumor 3 cm or larger in size
<b>pT2</b>	Tumor limited to testis (including rete testis invasion) with lymphovascular invasion OR Tumor invading hilar soft tissue or epididymis or penetrating visceral mesothelial layer covering the external surface of tunica albuginea with or without lymphovascular invasion
<b>pT3</b>	Tumor directly invades spermatic cord soft tissue with or without lymphovascular invasion
<b>pT4</b>	Tumor invades scrotum with or without lymphovascular invasion

\*Subclassification of pT1 applies to only pure seminoma.

[Continued](#)

Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.



American Joint Committee on Cancer (AJCC)  
TNM Staging Classification for Testis Cancer 8th ed., 2017

**Table 1 (continued)**

**Clinical N Regional Lymph Nodes**

<b>cNX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed
<b>cN0</b>	No regional lymph node metastasis
<b>cN1</b>	Metastasis with a lymph node mass 2 cm or smaller in greatest dimension OR Multiple lymph nodes, none larger than 2 cm in greatest dimension
<b>cN2</b>	Metastasis with a lymph node mass larger than 2 cm but not larger than 5 cm in greatest dimension OR Multiple lymph nodes, any one mass larger than 2 cm but not larger than 5 cm in greatest dimension
<b>cN3</b>	Metastasis with a lymph node mass larger than 5 cm in greatest dimension

**Pathological N Regional Lymph Nodes**

<b>pNX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed
<b>pN0</b>	No regional lymph node metastasis
<b>pN1</b>	Metastasis with a lymph node mass 2 cm or smaller in greatest dimension and less than or equal to five nodes positive, none larger than 2 cm in greatest dimension
<b>pN2</b>	Metastasis with a lymph node mass larger than 2 cm but not larger than 5 cm in greatest dimension; or more than five nodes positive, none larger than 5 cm; or evidence of extranodal extension of tumor
<b>pN3</b>	Metastasis with a lymph node mass larger than 5 cm in greatest dimension

**M Distant Metastasis**

<b>M0</b>	No distant metastases
<b>M1</b>	Distant metastases
<b>M1a</b>	Non-retroperitoneal nodal or pulmonary metastases
<b>M1b</b>	Non-pulmonary visceral metastases

**S Serum Markers**

<b>SX</b>	Marker studies not available or not performed
<b>S0</b>	Marker study levels within normal limits
<b>S1</b>	LDH <1.5 x N* and hCG (mIU/mL) <5,000 and AFP (ng/mL) <1,000
<b>S2</b>	LDH 1.5–10 x N* or hCG (mIU/mL) 5,000–50,000 or AFP (ng/mL) 1,000–10,000
<b>S3</b>	LDH >10 x N* or hCG (mIU/mL) >50,000 or AFP (ng/mL) >10,000

\* N indicates the upper limit of normal for the LDH assay.

[Continued](#)

Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.



**American Joint Committee on Cancer (AJCC)**  
**TNM Staging Classification for Testis Cancer 8th ed., 2017**

**Table 2. AJCC Prognostic Stage Groups**

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>S</b>
<b>Stage 0</b>	pTis	N0	M0	S0
<b>Stage I</b>	pT1-T4	N0	M0	SX
<b>Stage IA</b>	pT1	N0	M0	S0
<b>Stage IB</b>	pT2	N0	M0	S0
	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
<b>Stage IS</b>	Any pT/TX	N0	M0	S1-3
<b>Stage II</b>	Any pT/TX	N1-3	M0	SX
<b>Stage IIA</b>	Any pT/TX	N1	M0	S0
	Any pT/TX	N1	M0	S1
<b>Stage IIB</b>	Any pT/TX	N2	M0	S0
	Any pT/TX	N2	M0	S1
<b>Stage IIC</b>	Any pT/TX	N3	M0	S0
	Any pT/TX	N3	M0	S1
<b>Stage III</b>	Any pT/TX	Any N	M1	SX
<b>Stage IIIA</b>	Any pT/TX	Any N	M1a	S0
	Any pT/TX	Any N	M1a	S1
<b>Stage IIIB</b>	Any pT/TX	N1-3	M0	S2
	Any pT/TX	Any N	M1a	S2
<b>Stage IIIC</b>	Any pT/TX	N1-3	M0	S3
	Any pT/TX	Any N	M1a	S3
	Any pT/TX	Any N	M1b	Any S

**Histologic Grade (G)**

• Germ cell tumors are not graded

Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.

Excepción de la carta de consentimiento informado.

Fecha: 31.10.22

## **SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho” que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación características clínicas entre los pacientes con cáncer de testículo que se encuentran en segunda línea versus los pacientes con respuesta en la primera línea, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Edad
- b) Alfabetoproteína
- c) Fracción B de la Hormona gonadotropina coriónica humana
- d) Deshidrogenasa láctica
- e) Estirpe histológica
- f) Estadio clínico
- g) Respuesta
- h) Esquema de quimioterapia recibido

**MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS**

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo características clínicas entre los pacientes con cáncer de testículo que se encuentran en segunda línea versus los pacientes con respuesta en la primera línea, cuyo propósito es producto de tesis.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigente y aplicable.

Atentamente

Nombre: Elieser Fernández Vivar

Categoría contractual: Medico no Familiar

Investigador(a) Responsable

Nombre: Arturo García Galicia

Categoría contractual:

Investigador Asociado.

Nombre: Carlos Alberto Aquino Franco

Categoría contractual: Residente

Investigador Asociado.