

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN**



**FACTORES ASOCIADOS A FRACASO TERAPÉUTICO TRAS  
QUIMIOTERAPIA PRIMARIA Y LA RELACIÓN ÍNDICE  
NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN  
PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS CON DIAGNÓSTICO DE  
TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES PRIMARIO TESTICULAR EN  
EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL  
EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO ENERO 2017-  
ENERO 2020.**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA ONCOLÓGICA.**

**PRESENTADO POR  
ELMER RAUL MACEDO MONTERO**

**ASESOR  
BRADY BELTRAN GÁRATE, MÉDICO ONCÓLOGO**

**LIMA-PERÚ 2020**

## JURADO EVALUADOR DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**JURADO Presidente:** Juan Machado Luna, psiquiatra, maestro en medicina

**Miembro:** Luis Cordoba Rio, radiólogo, maestro en medicina

**Miembro:** Felipe Contreras Maldonado, gastroenterólogo, maestro en medicina

**Dedicatoria:**

A Dios, a mi esposa, hijos, padres y a mi suegra que sin sus apoyo incondicional no hubiese llegado a cumplir esta meta.

**Agradecimientos:**

A mis maestros del servicio de oncología del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins por todos los consejos y enseñanzas en estos 3 años de formación.

## Índice:

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 Descripción de la realidad problemática	5
1.2 Formulación del problema	5
1.3 Objetivos...	5
1.4 Justificación	6
1.5 Limitaciones	7
1.6 Viabilidad	7
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes de la investigación	8
2.2 Bases teóricas	11
2.3 Definiciones conceptuales...	17
2.4 Hipótesis...	19
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	
3.1 Diseño	19
3.2 Población y muestra	19
3.3 Operacionalización de variables...	20
3.4 Técnicas de recolección de datos.	25
3.5 Técnicas para el procesamiento de la información	25
3.6 Aspectos éticos	25
CAPÍTULO IV: RECURSOS Y CRONOGRAMA	
4.1 Recursos...	26
4.2 Cronograma	26
4.3 Presupuesto	27
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
ANEXOS	30

## **I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción De La Realidad Problemática**

En el Perú el año 2018 fueron registrados 792 casos nuevos de cáncer testicular correspondiente al 1.32% del total de cánceres registrados ese año. Con 110 muertes reportadas, siendo el 0.36% de muertes total por cáncer el mismo año y prevalencia de 2759 casos en el periodo de 5 años <sup>1</sup>. En varones de 20 a 35 años son los tumores sólidos más frecuentes. Existen tres picos de incidencia: en la infancia, entre los 25 a 40 años y alrededor de los 60 años <sup>2</sup>. Por lo que, dicha neoplasia adquiere una importancia especial debido a que afecta en un periodo de máxima actividad, tanto física, intelectual y laboral, y es un ejemplo de enfermedad oncológica con altas tasas de curación. A lo largo de los años la supervivencia global estimada ha ido incrementándose progresivamente, desde 62% a los 5 años en la década de los 50, y en la actualidad alrededor del 95% en los estadíos más avanzados <sup>3</sup>. Durante mi formación en la especialidad observé recaídas prontas, y en otros, falla en la respuesta a la quimioterapia primaria iniciada, lo que me motiva a presentar este proyecto.

### **1.2 Formulación Del Problema**

¿Cuáles son los factores asociados a fracaso terapéutico tras quimioterapia primaria y la relación índice neutrófilo/linfocito como marcador pronóstico en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de tumor de células germinales primario testicular en el servicio de oncología del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo enero 2017 - enero 2020?

### **1.3 Objetivos**

#### **1.3.1 Objetivo General:**

Determinar los factores asociados a fracaso terapéutico tras quimioterapia primaria y la relación índice neutrófilo/linfocito como marcador pronóstico en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de tumor de células germinales primario

testicular en el hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo enero 2017- enero 2020.

### 1.3.2 Objetivos Específicos:

- a. Determinar si la administración irregular del esquema quimioterápico inicial es un factor de riesgo asociado a fracaso terapéutico.
- b. Correlacionar el índice neutrófilo / linfocito como factor pronóstico para la respuesta al tratamiento quimioterápico primario y en la recaída o progresión de la enfermedad.
- c. Comparar los esquemas de tratamiento quimioterápicos primarios administrados y cuales se asociaron a fracaso terapéutico.
- d. Correlacionar qué tipos histológicos se asocian a fracaso terapéutico.
- e. Identificar las características clínicas-epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de tumor de células germinales primario testicular.

### 1.4 Justificación

En el Perú el año 2018 fueron registrados 792 casos nuevos de cáncer testicular correspondiente al 1.32% del total de canceres registrados ese año. Con 110 muertes reportadas, siendo el 0.36% de muertes total por cáncer el mismo año y prevalencia de 2759 casos en el periodo de 5 años <sup>1</sup>.

Los TCG primario de testículo representan el 95% de todos los tumores malignos testiculares.<sup>3</sup>

El TCG primario testicular es el tumor sólido más frecuente entre los varones de entre 20 y 34 años.<sup>4,5</sup> y la incidencia se incrementa durante las últimas 6 décadas <sup>6,7</sup>. En los estados unidos en el 2018 se diagnosticarán 9310 casos nuevos de cáncer testicular resultando en 400 muertes, lo que evidencia una excelente tasa de supervivencia a 5 años para esta patología (~ 95%) <sup>4,8</sup>.

Al ser una enfermedad con altas tasa de respuesta debido a su quimiosensibilidad es de gran importancia brindar el tratamiento adecuado, oportuno y a intervalos constantes con el fin obtener respuesta completa y calidad de vida.

El hospital Edgardo Rebagliati Martins no cuenta al momento con una estadística consolidada y de seguimiento de los pacientes tratados con tumor de células germinales primario testicular, solo un estudio realizado el año 2013, con datos recolectados entre 2009 y 2010.<sup>8</sup> Por lo que es necesario estudiar las características clínicas-epidemiológicas, la respuesta a la quimioterapia primaria de tratamiento utilizados y sobre todo las causas de fracaso a estos esquemas en los pacientes tratados en el servicio de oncología médica.

Por otro lado el Índice Neutrófilos / Linfocitos (NLR, de sus siglas inglés) en los últimos años ha venido tomando importancia para predecir respuesta y recaída en múltiples neoplasias tanto sólidas como hematológicas y muy pocos estudios han investigado esta relación en el tumor de células germinales testiculares por lo que veo importante, con este estudio, aportar con nuevos datos a las investigaciones que se realizan en esta enfermedad.

### 1.5 Limitaciones

Este trabajo se limita a aquellos pacientes que recibieron quimioterapia primaria en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de tumor de células germinales primario testicular en el servicio de oncología del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo enero 2017- enero 2020.

### 1.6 Viabilidad:

La institución ha autorizado la investigación y se cuenta con el apoyo de los especialistas y los recursos económicos para desarrollarla. Se accederá al archivo de historias clínicas y a los archivos informáticos del hospital.

## II MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes De La Investigación:

Alanya Rodriguez, Cayo Enrique, en su estudio “Aspectos Clínico - Epidemiológicos De Los Pacientes Con Diagnóstico De Tumor De Células Germinales Primario Testicular En El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins Año 2009 – 2010”. Obtuvo datos de 42 casos diagnosticados en el periodo 2009 – 2010, de ellos, la edad media de presentación fue 32 años (25 – 35 años con más frecuencia), el tiempo de enfermedad promedio de presentación fue de 5.4 meses, y la presentación como masa testicular no dolorosa. No se encontró relación entre trauma testicular o hábitos nocivos y la aparición de esta neoplasia. La mayor frecuencia de presentación fue como tumores mixtos, siendo la histología más frecuente teratoma, y en el 75% de los casos la enfermedad fue detectada en estadios iniciales. Se concluye y recomienda, se requiere un registro nacional exclusivo de esta enfermedad, implementar programas de detección precoz a nivel nacional y estudios con mayor población y de carácter prospectivo para obtener mayores datos sobre la presentación de esta enfermedad, ya que es una enfermedad de varones jóvenes, detectadas en formas tempranas y la alta posibilidad curativa de esta neoplasia <sup>8</sup>.

Huamán Cueva, Marco Antonio, en su estudio “Comportamiento clínico, bioquímico e histopatológico de los tumores seminomatosos primarios testiculares INEN 2000-2010” mostró que la edad promedio de presentación fue de 34.3 años. La criptorquidia fue el antecedente más frecuente (7.8%). La presentación clínica más común fue masa testicular (94.2%) y dolorosa en un 20%. Las metástasis nodales retroperitoneales fueron las más frecuentes (41.8%). Sólo hubo 1 caso de diferenciación sarcomatosa, el cual falleció. La sobrevida global por estadios clínicos fue de 100% en el EC I, 84.8% en el EC II y 45.9% en el EC III. Se concluye que el comportamiento de los tumores seminomatosos primarios testiculares en el Perú es comparable con las series mundiales, sin embargo aún tenemos una proporción muy baja de diagnóstico en estadios tempranos.<sup>9</sup>



Robert Malpartida-Palomino Y Rómulo Cárdenas-Agramonte en su estudio “Características clínico-oncológicas y sobrevida global de pacientes con tumor testicular de células germinales registrados en el hospital militar central Crl Luis Arias Schreiber en el periodo del 2004 al 2014”, se registró un total de 26 pacientes con diagnóstico histopatológico de TCG entre seminomas y no seminomas. La histología más frecuente fue TCG no seminoma (69.23%), de estas el 33% fue del tipo tumor mixto, coriocarcinoma puro 28%, carcinoma embrionario puro 17%, saco vitelino 11% y teratoma puro 11%. Los TCG tipo seminoma (30.77%), el 62.5 % de estos fueron seminomas clásicos y 37.5% de seminoma multinodular. La quimioterapia primaria del tipo BEP y EP se usaron en más del 90% de los pacientes en este estudio. Durante el período de observación (media 106 meses) la tasa de supervivencia global a 5 años fue de 92.3%. ( $p < 0.05$ ). Se concluye que esta patología tiene buen pronóstico. La supervivencia se atribuye sustancialmente al diagnóstico preciso y al tratamiento eficaz. Con respecto al manejo de esta neoplasia debe ser multidisciplinario.<sup>10</sup>

Ilktac A, et al en su estudio “The relationship of neutrophil to lymphocyte ratio with testicular cancer”, trataron de determinar si esta relación puede usarse como un marcador tumoral sérico. En un muestra de 61 pacientes TCG testiculares, agrupados como localizados y no localizados, seminoma y no seminomas. El hemograma se midió el día antes de la cirugía y en el postoperatorio del primer mes. Se compararon los valores medios de NLR preoperatorios y postoperatorios. Concluyeron que NLR parece ser un marcador útil para TCG primario testicular. Tiene éxito en la predicción de la enfermedad localizada y no localizada en el postoperatorio temprano<sup>11</sup>.

Yuksel OH, et al. En su estudio “White blood cell counts and neutrophil to lymphocyte ratio in the diagnosis of testicular cancer: a simple secondary serum tumor marker”. El objetivo del estudio fue investigar los recuentos de glóbulos blancos y la relación de Neutrófilos / linfocitos (NLR) como marcadores de inflamación sistémica en el diagnóstico de cáncer testicular localizado como una neoplasia maligna con volumen inicialmente bajo. Con una muestra de 36 pacientes con cáncer testicular localizado y 36 controles sanos. Los recuentos de glóbulos

blancos y NLR se calcularon a partir de hemogramas completos. Concluyeron que tanto el recuento de glóbulos blancos como el NLR se pueden usar como una prueba simple en el diagnóstico de cáncer testicular además de los marcadores tumorales precisos bien conocidos como AFP, hCG y LDH<sup>12</sup>.

M Jankovich, et al, en su estudio "Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of preoperative tumor staging in testicular germ cell tumors". Evaluaron las asociaciones de la elevada relación preoperatoria de neutrófilos a linfocitos (NLR) con las características de los TCG, además de la supervivencia específica del cáncer (SEC) y la supervivencia libre de progresión (SLP). En 103 pacientes que se sometieron a orquiectomía radical por TCG testicular. Resultados: No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de seminomas y no seminomas ni en el grupo con  $NLR \geq 4$  ( $p = 0.6698$ ) ni en el grupo con  $NLR < 4$  ( $p = 0.9115$ ). Del mismo modo, no hay diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de enfermedad metastásica y no metastásica en el grupo con  $NLR \geq 4$  ( $p = 0.2008$ ), sin embargo, se encontró una prevalencia estadísticamente significativa más alta de enfermedad no metastásica en el grupo con  $NLR < 4$  ( $p = 0.0001$ ). Hubo un mayor número estadísticamente significativo de pacientes con estadio peor que T1 en pacientes con  $NLR \geq 4$  ( $p = 0.0105$ ), pero no hubo diferencias significativas en el grupo con  $NLR < 4$  ( $p = 0.0956$ ). Conclusión: Los resultados de nuestro estudio mostraron que un NLR inferior a 4 predice una enfermedad no metastásica y un NLR mayor o igual a 4 predice estadio mayor a T1<sup>13</sup>.

Yu Guang Tan, et al, en su estudio "Neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts advanced pathological staging and poorer survival outcomes in testicular cancer". Revisaron retrospectivamente a 160 pacientes desde enero de 2005 hasta junio de 2016.  $NLR \geq 3.0$  se asoció independientemente con la afectación de los ganglios linfáticos y enfermedad metastásica en TCG seminomatosas y no seminomatosas, traducándose a una enfermedad más avanzada. Además,  $NLR \geq 3.0$  también predice una supervivencia específica de cáncer más pobre en estos pacientes<sup>14</sup>.

## 2.2 Bases Teóricas

El cáncer testicular frecuentemente es de origen de células germinales, generalmente se presenta en adultos jóvenes y representa < 1% de todas las neoplasias malignas en varones (frecuente entre 20 a 34 años).

La criptorquidia es una condición predisponente, y la lesión precursora es la neoplasia de células germinales in situ.

Los tumores no seminomatosos son menos comunes, pero más agresivos, son puros o mezclas de subtipos histológicos, e incluyen carcinoma embrionario, coriocarcinoma, tumor del saco vitelino y teratoma.

Marcadores tumorales séricos: AFP, b-hCG y/o LDH, se elevan comúnmente en los TCG, categoría (S). La AFP sérica elevada está particularmente asociado con los tumores del saco vitelino, pero también puede ser producida por carcinomas embrionarios y teratomas

El TCG tiene altas tasas de curación, incluso en enfermedad avanzada. El estadio más alto es la Etapa IIIC.

La tasa de supervivencia a 5 años es ~ 95%.

Cuando en la histología de seminoma estén presentes elementos del no seminoma: el tratamiento sigue al de un no seminoma.

Los teratomas se clasifican como inmaduros o maduros, pero esta distinción no tiene importancia conocida en varones adultos y no afecta el manejo en estos pacientes. Es raro que un teratoma puede contener elementos de un cáncer somático durante su presentación, como un sarcoma o adenocarcinoma, y ésta se denomina teratoma con malignidad de tipo somático. Los teratomas con transformación somática se manejan de manera algo diferente a otros TCG. Aunque raro, los TCG pueden originarse en sitios extragonadales (generalmente mediastino o retroperitoneo).

### ESTADIFICACIÓN (AJCC, 2017)<sup>15</sup>

#### Definición

- TX: El tumor primario que no puede ser evaluado; T0: sin evidencia de tumor primario; T1: tumor limitado al testículo (incluyendo invasión de la *rete testis*) sin invasión vascular linfática < 3 cm (T1a\*) o ≥ 3 cm (T1b\*); T2: tumor

limitado al testículo (incluyendo invasión de la *rete testis*) con invasión vascular linfática o invasión del tejido blando hiliar, del epidídimo o comprometimiento de la capa mesotelial visceral de la superficie externa de la túnica albugínea con o sin invasión vascular linfática; T3: invasión del cordón espermático con o sin invasión vascular linfática ; T4: invasión de bolsa escrotal con o sin invasión vascular linfática. N0: sin metástasis en ganglio linfático retroperitoneal.

- N1: metástasis clínicamente aparente en ganglio(s) linfático(s) retroperitoneal(es)  $\leq 2$  cm; N2: metástasis clínicamente aparente en ganglio(s) linfático(s) retroperitoneal(es)  $> 2$  cm y  $< 5$  cm; N3: metástasis clínicamente aparente en ganglio(s) linfático(s) retroperitoneal(es)  $\geq 5$  cm. M1: metástasis a distancia pulmonar y/o en ganglio linfático(s) no retroperitoneal(es) (M1a) o metástasis viscerales no pulmonares (M1b).
- S0: marcadores tumorales normales; S1: alfafetoproteína (AFP)  $< 1000$  ng/mL; gonadotropina coriónica humana (GCH)  $< 5000$  mU/mL; deshidrogenasa láctica (DHL)  $< 1.5$  veces el límite superior; S2: AFP 1000 a 10000 ng/mL; GCH 5000 a 50000 mU/mL; DHL 1.5 a 10 veces el límite superior; S3: AFP  $> 10000$  ng/mL; GCH  $> 50000$  mU/mL; DHL  $> 10$  veces el límite superior.

*\*Subclasificación T1 aplicable solamente para seminoma puro.*

- Agrupamiento (TNM)  
IA: T1N0M0S0; IB: T2-4N0M0S0; IS: qqTN0M0S1-3; IIA: qqTN1M0S0- 1; IIB: qqTN2M0S0-1; IIC: qqTN3M0S0-1; IIIA: qqTqqNM1aS0-1; IIIB: qqTqqN1-3M0S2 o qqTqqNM1aS2; IIIC: qqTN1-3M0S3 o qqTqqNM1aS3 o qqTqqNM1bqqS.

#### HISTOLOGÍA (OMS, 1994)

- Seminoma. Típico (clásico), anaplásico y espermatocítico.
- Tumores no seminomatosos. Coriocarcinoma, carcinoma embrionario, tumor del seno endodérmico, tumor germinal mixto (contiene más de un tipo histológico – equivalente al teratocarcinoma), teratoma maduro, teratoma

inmaduro con diferenciación maligna (sarcoma, adenocarcinoma, carcinoma epidermoide etc.).

- Neoplasia Intratubular de Germinal (NIT)

## CLASIFICACIÓN PROGNÓSTICA (IGCCCG<sup>16</sup>, 1997)

- El sistema IGCCCG estratifica a los pacientes en tres categorías de riesgo según los niveles de marcadores séricos y la presencia de metástasis viscerales o la ubicación mediastínica del tumor primario.

Esta clasificación impulsa las decisiones de tratamiento, en particular, el número de ciclos de quimioterapia. Nivel de evidencia del AJCC: I

- Riesgo bajo
  - Seminoma. Cualquier GCH o DHL; metástasis visceral no pulmonar ausente; cualquier sitio primario.
  - No seminoma. AFP < 1000 ng/mL; GCH < 5000 mU/mL; DHL < 1.5 veces el límite superior; metástasis visceral no pulmonar ausente; sitio primario gonadal o retroperitoneal.
- Riesgo intermedio
  - Seminoma. Cualquier GCH o DHL; metástasis visceral no pulmonar.
  - No seminoma. AFP 1000 a 10000 ng/mL; GCH 5000 a 50000 mU/mL; DHL 1.5 a 10 veces el límite superior; metástasis visceral no pulmonar ausente; local primario gonadal o retroperitoneal.
- Riesgo alto
  - Seminoma. No existe seminoma de riesgo alto.
  - No seminoma. AFP > 10000 ng/mL; GCH > 50000 mU/mL; DHL > 10 veces el límite superior; y/o metástasis visceral no pulmonar (hueso, hígado, cerebro etc.) presente; y/o sitio primario mediastínico.

Marcadores tumorales séricos (S):

Guían tanto el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad.

Es importante tener en cuenta que en el seminoma puro no se elabora AFP; por lo que, en la histología de seminoma puro de la orquiectomía con AFP elevada se consideran NSGCT (tumor de células germinales no seminomatoso).

La vida media de la AFP es 7 días.

Los niveles de hCG están elevados 15% de seminomas puros. Si b-hCG > 1000 UI/L, considere la posibilidad de no seminoma y pida Revisión de láminas.

La vida media de hCG es de 24 a 36 horas.

La magnitud de la elevación de LDH se correlaciona directamente con la carga tumoral, pero LDH es un marcador inespecífico para el TCG.

Los pacientes deben tener niveles de marcadores tumorales obtenidos antes de la orquiectomía, y luego tomas seriadas para controlar la disminución esperada de los marcadores. Igualmente, los pacientes sometidos a terapia sistémica o radiación por enfermedad avanzada deben tener marcadores tumorales obtenidos en serie para controlar la respuesta a la terapia. Nivel de evidencia del AJCC: I

La LDH no debe usarse para estratificar a aquellos con seminoma puro.

Las decisiones con respecto al tratamiento no deben tomarse sólo con LDH levemente elevado (<3 veces el límite superior de la normalidad).

Se debe considerar un estudio adicional antes de iniciar el tratamiento para beta-hCG levemente elevado (generalmente <20 UI/L), ya que otros factores como el hipertiroidismo, hipogonadismo y el uso de marihuana pueden causar elevaciones de beta-hCG. Se puede administrar una inyección IM de 300 mg de cipionato de testosterona en casos de elevaciones leves de beta-hCG de etiología no definida para excluir el hipogonadismo como causa. La beta-hCG elevada también se ha informado en otros tumores, como el linfoma, el cáncer de vejiga y los adenocarcinomas, por lo que no es específica para los TCG.

Se describe un pequeño número de personas con niveles de AFP sérico crónicamente elevado y los facultativos deben ser cautos al querer iniciar el tratamiento para un AFP levemente elevado pero estable. También, otros tumores como los carcinomas hepatocelulares y los carcinomas gástricos pueden causar elevación de AFP. Si una elevación de la AFP sérica se debe a un TCG no seminomatoso metastásico, la AFP aumentará de forma progresiva. En general, las decisiones a tratar no deben basarse únicamente en valores de AFP <20 ng/ml.

## TRATAMIENTO INICIAL DEL TUMOR NO SEMINOMATOSO

Estadio clínico I:

Recomendación: Controles periódicos en aquellos negativos a invasión vascular y adherentes. En aquellos con invasión vascular positiva (riesgo de recaída de 50%) y poco adherentes al control, se recomienda BEP adyuvante por 1 ciclo. En aquellos positivos a invasión vascular, y altamente adherentes al control, puede considerarse solamente el seguimiento o QT adyuvante en este escenario.

Estadio patológico I (marcadores tumorales normales):

Recomendación: Seguimiento.

La linfadenectomía se considera curativa y no necesita adyuvancia, sólo seguimiento por 5 años.

Estadio clínico II

Recomendación: TAC control abdominal en 6 semanas. Si ganglios de menor dimensión e invasión vascular negativa va a controles o BEP adyuvante x 1 ciclo si existe invasión vascular. Si hay incremento del ganglio linfático de hasta 2 cm y marcadores tumorales normales, realizar linfadenectomía o, como alternativa, QT primaria con BEP x 3 ciclos o EP x 4 ciclos. Si ganglio es mayor a 2cm o evidencia de lesiones nuevas o ascenso de marcadores tumorales, se recomienda QT antes descrita.

Pacientes con ganglios retroperitoneales mayores de 2 cm o marcadores tumorales altos y riesgo bajo (IGCCCG)

Recomendación: BEP x 3 ciclos o EP x 4 ciclos. Si alcanza respuesta completa (RC) va a observación. Si no alcanza RC o presentan marcadores tumorales negativos, van a disección ganglionar retroperitoneal.

Estadio patológico II:

Recomendación: QT adyuvante con EP o BEP x 2 ciclos. Puede considerarse vigilancia activa en los pacientes con ganglios linfáticos menores de 2 cm, sin invasión extracapsular y menor o igual a 5 ganglios linfáticos positivos.

### Estadio clínico III

Recomendación: Quimioterapia primaria dependiendo del riesgo IGCCCG. Riesgo bajo: BEP x 3 ciclos (de elección) o EP x 4 ciclos (alternativa). Riesgo intermedio y alto: BEP x 4 ciclos o, en no elegibles para Bleomicina, TIP x 4C o VIP x 4C. En TCG no seminomatoso primario mediastinal, recomendamos 4 ciclos de VIP o TIP. Si al terminar los ciclos presenta masa residual, debe ir a cirugía. Si la patología informa enfermedad residual activa, debe iniciar 2 a 4 ciclos adicionales de EP o, preferiblemente, TIP o VIP, excepto en riesgo bajo, resección completa, < 10% de células viables en la masa residual o en aquellos que presenten sólo uno de estos factores de riesgo adverso. En estos casos, recomendamos sólo observación post quirúrgica.

### TRATAMIENTO INICIAL DEL SEMINOMA:

#### Estadio clínico I:

##### Recomendación:

-Observación vigilante. Si paciente no se adhiere al seguimiento y control, indicar QT adyuvante con el esquema carboplatino monodroga, 7 AUC, cada 3 semanas por 1 o 2 ciclos.

#### Estadio clínico II

a) Metástasis nodales  $\leq 2$  cm en su diámetro mayor (IIA) Recomendación:

1° opción RT tipo *dog-leg*. 2° opción QT (BEP x 3 o EP x 4).

Los pacientes que presentan "riñón en herradura" u alguna otra contraindicación a la RT (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal) deben tratarse con QT indicada líneas arriba.

b) Metástasis nodales  $> 2$  cm en su diámetro mayor (IIB o mayor)

Recomendación: QT BEP x 3 o EP x 4. RT puede ser una opción en aquellos con metástasis nodales de hasta 5 cm, recomendamos QT como 1° opción en estos pacientes.



Masa residual después de la quimioterapia o radioterapia:

Recomendación: Si la lesión es  $< 3$  cm, se recomienda seguimiento tomográfico solamente. Si la lesión es  $\geq 3$  cm, se recomienda PET-CT luego de 8 semanas de finalizar QT, conducta:

(a) PET-CT negativo: Seguimiento tomográfico en 3 meses; (b) PET-CT positivo: repetir estudio en 4 a 8 semanas (probabilidad de falso positivo) y, si existe incremento del SUV y/o tamaño de la lesión se incrementa, debe researse la masa y/o RT si QT previa o QT con BEP x 3 o EP x 4 si RT previa. O puede procederse con biopsia si PET-CT positivo y con eso definir conducta.

Estadio clínico III:

Recomendación: Depende del riesgo IGCCCG. Riesgo bajo: BEP x 3 o EP x 4 ciclos. Riesgo intermedio o alto: BEP x 4 ciclos o VIP o TIP x 4 ciclos con G-CSF de soporte (si está contraindicada la bleomicina).

### 2.3 Definiciones Conceptuales

- \* Fracaso terapéutico: Progresión de la enfermedad tras quimioterapia primaria.
  
- \* Quimioterapia primaria: Primer esquema de quimioterapia administrada de acuerdo al estadio clínico de la enfermedad, y que debida a ensayos clínicos tiene la mejor probabilidad de lograr la curación.
  
- \* Tumor de células germinales primario testicular: tumores originados en el epitelio germinal (tumores germinales) ubicado en testículo.
  
- \* Administración irregular de quimioterapia primaria: se define como días de retraso en la calendarización programada del esquema iniciado.
  
- \* Estadio clínico: Compromiso o extensión de la enfermedad en diferentes órganos o sistemas, encontrados por diferentes métodos de estudios de imágenes y biopsias confirmatorias.

\* Estadio patológico: Compromiso o extensión de la enfermedad encontrados en un procedimiento quirúrgico que tenía de primera intención la curación, estos analizados por anatomía patológica.

\* Marcador tumoral: Proteína secretada por células malignas a la circulación sanguínea que hacen que éstas estén elevadas por encima de límites normales y que dan indicios de un tumor en particular, sirve como diagnóstico, pronóstico y seguimiento en algunas ocasiones, en este caso AFP, LDH, BHCG.

\* Respuesta completa: No evidencia de todas las lesiones diana (si adenopatías eje corto < 10 mm) según criterios RECIST y desaparición de todas las lesiones no diana y marcador tumoral normalizado.

\* Respuesta parcial: Disminución del 30% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, respecto al estudio basal, o marcadores tumorales por encima del límite normal, según criterios RECIST.

\* Progresión de enfermedad: Debe cumplir las 2 condiciones: según criterios RECIST.

1. Aumento de  $\geq 20\%$  en la suma de los diámetros de las lesiones diana.
2. La suma debe demostrar también un incremento absoluto  $\geq 5\text{mm}$  o aumento de las lesiones no medibles de tal magnitud que sea comparable a una PE en lesión diana o haga interrumpir el tratamiento.

\* Enfermedad estable: Tamaño del tumor comprendido entre RP y PE, tomando como referencia la suma menor de diámetros durante el estudio, según criterios RECIST.

\* Índice neutrófilo / linfocito (NLR): Se tomará como corte.  $\text{NLR} \geq 4$  y  $< 4$ , como alto y bajo respectivamente.

## 2.4 Hipótesis

El fracaso terapéutico tras quimioterapia primaria en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de tumor de células germinales primario testicular en el hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo enero 2017- enero 2020 está relacionado al valor índice neutrófilo/linfocito.

## III METODOLOGÍA

### 3.1 Tipo De Estudio

Retrospectivo, mixto, analítico, transversal, observacional, descriptivo.

### 3.2 Diseño De Investigación

Es retrospectivo porque se utilizarán datos desde el periodo enero 2017- enero 2020, mixto porque se estudiarán variables cuantitativas y cualitativas, analítico ya que se demuestra una relación entre factores pronóstico: Índice neutrófilo/linfocito y fracaso terapéutico, días de retraso en la administración del tratamiento y fracaso terapéutico, histología y fracaso terapéutico, transversal porque las variables serán estudiadas hasta el mes de enero 2020, observacional porque no presentará intervención o no se manipulará variables; descriptivo porque se utilizara estadística descriptiva.

### 3.3 Población Y Muestra

#### 3.3.1 Población

Todos los pacientes varones mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de tumor de células germinales primario testiculares que reciben tratamiento con quimioterapia primaria en el hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo enero 2017-enero 2020.

Criterios de inclusión:

Tumor primario testicular de células germinales. Pacientes varones mayores de 18 años, pacientes que iniciaron tratamiento con quimioterapia primaria en el HNERM en el periodo enero 2017 a enero 2020 y que dentro de la historia clínica figure hemograma basal previo a la orquiectomía e inicio de la quimioterapia primaria.

Criterios de exclusión:

Se excluyen aquellos TCG primarios retroperitoneales, mediastinales, sistema nervioso central u otros, menores de 18 años, pacientes que iniciaron tratamiento en otra institución, los no comprendidos en el periodo de estudio, aquellos que recibieron 2 a más líneas de tratamiento (progresión y primera recaída) y que no cuenten con hemograma basal en la historia clínica pre orquiectomía y pre quimioterapia.

### 3.3.2 Tamaño de la muestra:

Todos los pacientes varones mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de tumor de células germinales primario testiculares que recibieron quimioterapia primaria en el hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo enero 2017- enero 2020.

### 3.3.3 Selección de la muestra

Por conveniencia: en este estudio se utilizara todo el universo encontrado.

## 3.4 Operacionalización de variables

<b>variables</b>	<b>definición conceptual</b>	<b>definición operacional</b>	<b>escala de medición</b>	<b>tipo de variable relación y naturaleza</b>	<b>categoría o unidad</b>
------------------	------------------------------	-------------------------------	---------------------------	---	---------------------------

Edad	Número de años del paciente al momento del diagnóstico	Número de años indicado en la historia clínica	Razón discreta	Independiente Cuantitativa	Años cumplidos 18-20 21-30 31-40 41-50 51-60 >60
Sexo	Genero orgánico	Genero señalado en la historia clínica	Nominal	Independiente cualitativa	0= masculino
Localización tumoral	Lugar o sitio corporal ,en el que ,clínica y/o imagenológicamente, se ubica la masa tumoral	Ubicación de la lesión testicular	Nominal	Independiente. Cualitativa	0= derecha 1= izquierda
Lugar de metástasis	Lugar o sitio corporal, en el que, clínica y/o imagenológicamente, se ubica(n) la(s) metástasis.	Ubicación corporal, en el que, clínica y/o imagenológicamente , se ubica(n) la(s) metástasis.	Nominal	Independiente. Cualitativa	0=retroperitoneo 1=ganglionar 2=pulmón 3=hígado 4=cerebro 5=mediastino
Marcadores tumorales: AFP b-HCG HDL	Concentración de marcador tumoral medido en suero	Concentración de marcador tumoral medido en suero	Intervalo	Independiente. Cuantitativa	AFP: 0= <1000 ng/ml 1= 1000-10000 ng/ml 2= > 10000 ng/ml  b-HCG 3= <5000 iu/l 4= 5000-50000 iu/l 5= >50000 iu/l

					HDL 6= <1.5 x lsn 7= 1.5-10 x lsn 8= >10 x lsn
Tratamiento recibido por el paciente	Tipo de tratamiento(s) recibido(s) por el paciente, consignado(s) en la historia clínica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orquiectomía unilateral/bilateral.</li> <li>• Orquiectomía + tipo de quimioterapia primaria.</li> <li>• Disección ganglionar retroperitoneal.</li> <li>• Quimioterapia primaria.</li> <li>• Radioterapia</li> </ul>	Nominal	Independiente. Cualitativa	Cirugía + 0=BEP 1=EP 2=VIP 3=TIP
<b>Características histológicas</b>					
	Tipo tumor germinal en el resultado del examen anatómico-patológico	Tipo tumor germinal en el resultado del examen anatómico-patológico	Nominal	Independiente. Cualitativa	0=seminoma 1=no seminoma: teratoma, t. del saco vitelino, coriocarcinoma, carcinoma embrionario.
	Tamaño tumoral primario	Tumor > 4cm Tumor < 4cm	Intervalo	Independiente. Cuantitativa	0=<4cm 1= >4cm
	Focalidad tumoral	Unifocal multifocal	Nominal	Independiente. Cualitativa	0= unifocal 1= multifocal

	Extensión tumoral macroscópica	Limitada al testículo invasión a túnica vaginal invasión del epidídimo invasión del cordón espermático	Nominal	Independiente. Cualitativa	0=limitada al testículo 1=invasión a túnica vaginal 2=invasión del epidídimo 3=invasión del cordón espermático
	Márgenes/borde sección quirúrgica	Comprometen o no el cordón espermático	Nominal	Independiente. Cualitativa	0=invasión del cordón espermático 1=no invasión del cordón espermático
	Extensión tumoral microscópica	Compromiso microscópico de rete testis epidídimo cordón espermático túnica vaginalis	Nominal	Independiente. Cualitativa	0=rete testis 1=epidídimo 2=cordón espermático 3=túnica vaginalis
	Invasión linfovascular	Compromiso Linfovascular	Nominal	Independiente. Cualitativa	0=presente 1=ausente 2=indeterminada
	Índice de proliferación ki67	<30% 31-60% >60%	Intervalos	Independiente. Cualitativa	0=<30% 1=31-60% 2=>60%
	Porcentaje de tumor que involucra el testículo	Porcentaje comprometido del testículo < 50% o >50%	Intervalo	Independiente. Cualitativa	0=< 50% 1=>50%

	Fracaso terapéutico	Definida como progresión de enfermedad	Nominal	Dependiente. Cualitativa	0=incremento de los marcadores tumorales 1= nuevas lesiones aumento del incremento $\geq$ 20% en la suma de los diámetros de las lesiones según criterios RECIST
Retraso de tratamiento	Días postergados según calendario de tratamiento	Número de días de retraso en la administración del tratamiento, respecto a la programación de quimioterapia	Nominal	Cualitativa	1= 1 2= 2 3= 3 4= 4 5= 5 6= 6 7= 7 8= entre 8-11 días 9= entre 12 – 15 días 10= entre 16 y 21 días
Índice Neutrófilos / linfocitos	Resultado obtenido de dividir neutrófilos entre linfocitos	Valor numérico de la división de Neutrófilos y linfocitos	Intervalo	Independiente. cuantitativa	0= <4 (bajo) 1= $\geq$ 4 (alto)



### 3.5 Técnicas de recolección de datos.

Ficha de recolección de la información con datos extraídos de la historia clínica (ver anexo 1).

Las fuentes serán las historias clínicas de los archivos de historias del HNERM y datos en los archivos informáticos de las historias clínicas.

### 3.6 Técnicas para el procesamiento de la información

Cada variable dependiente e independientes categorizadas tienen asignado un código numérico y serán procesados en el software SPSS.

El plan de análisis de los resultados utilizará tablas de frecuencia para indicar el número de pacientes que fracasaron a quimioterapia primaria y qué características tuvieron, tanto clínica, histológicas y los valores de marcadores tumorales al debut, días de retraso en el tratamiento y valor del índice neutrófilo/linfocito.

Además el análisis de variables cualitativas se realizará mediante los conceptos y categorías que se identifiquen como resultado de la recolección de datos.

### 3.7 Aspectos éticos:

Se cuenta con el permiso de la dirección del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins para acceder a las historias clínicas y datos del sistema informático. Además los datos recolectados de cada paciente serán confidenciales y sólo usados para el análisis en este estudio.

CAPÍTULO IV: RECURSOS Y CRONOGRAMA

4.1 Recursos:

Los recursos serán autofinanciados.

4.2 cronograma

Actividad	Sub-actividad (% correspondiente a actividad)	abril-mayo 2020		junio 2020		julio 2020		agosto 2020		setiembre 2020		octubre 2020		noviembre 2020	
Elaboración del proyecto de investigación	Revisión de estudios previos (50%)	x	x												
	Elaboración del protocolo de investigación (50%)		x	x	x	x									
Aprobación del proyecto de investigación	Presentación del proyecto (10%)					x									
	Corrección de observaciones (30%)						x	x	x	x					
	Elaboración y presentación del proyecto final (60%)								x	x	x	x			
Recolección de datos	Revisiones de historia clínicas y llenado de fichas (100%)									x	x	x	x	x	x
Análisis de datos	Estadística descriptiva (40%)												x	x	x
	Estadística analítica (60%)													x	x
Elaboración del informe final	Elaboración del informe final (100%)														x
															x

### 4.3 presupuesto

<b>Nº</b>	<b>Clasificador de Gasto</b>	<b>Descripción del Bien o servicio</b>	<b>Unidad de Medida</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Costo Unitario</b>	<b>Total (S./)</b>
1	Incentivo Económico	Investigador Principal	Investigador	01	5000.00	5000.00
2	Servicios	Recolección de datos.	Unidad	2	200.00	400.00
3		Honorario de estadístico	Unidad	1	1500.00	1500.00
7	Materiales de escritorio	Útiles de escritorio	Unidad			*No
TOTAL						6900.00 S./

\*No se utilizará útiles de escritorio porque se introducirán los datos directamente al Excel

## Referencias Bibliográficas

1. The global cancer observatory. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
2. Bosl Gj, Sheinfeld J, Bajorin Df et al. cancer of the testis. en: de Vita, jr. vt, Hellman s, Rosemberg sa, et al., editors. cancer: principles and practice of oncology, 6 ed. philadelphia. lippincott williams and wilkins;2001. pp 1394- 1426
3. Seer cancer statistics factsheets: testis cancer. national cancer institute. bethesda, md. 2018. available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/testis.html>. accessed october 17, 2018.
4. Sarici H, Telli O, Eroglu m. bilateral testicular germ cell tumors. turk j urol 2013;39:249-252. available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26328119>.
5. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau p. increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. j urol 2003;170:5-11. available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796635>
6. Chia VM, Quraishi SM, Devesa SS, et al. International trends in the incidence of testicular cancer, 1973-2002. cancer epidemiol biomarkers prev 2010;19:1151-1159. available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20447912>.
7. Siegel RI, Miller Kd, jemal a. cancer statistics, 2018. ca cancer j clin 2018;68:7-30. available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29313949>.
8. Alanya Rodriguez, Cayo Enrique. Aspectos clínico - epidemiológicos de los pacientes con diagnóstico de tumor de células germinales primario testicular en el hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins año 2009 – 2010. trabajo de investigación (especialista en oncología médica). Lima, Perú: universidad nacional mayor de san marcos, facultad de medicina, unidad de posgrado. 2013, 63 h.
9. Huamán Cueva, Marco Antonio. comportamiento clínico, bioquímico e histopatológico de los tumores seminomatosos primarios testiculares INEN 2000-2010. trabajo de investigación (especialista en urología). Lima, Perú: universidad nacional mayor de san marcos. facultad de medicina humana. escuela de post-grado, 2014. 28 h.

10. Robert Malpartida-Palomino, Rómulo Cárdenas-Agramonte. características clínico-oncológicas y sobrevida global de pacientes con tumor testicular de células germinales registrados en el hospital militar central “crl luis arias schreiber” en el periodo del 2004 al 2014.
11. Ilktac A, Dogan B, Ersoz C, Akcay M, Akbulut H. The relationship of neutrophil to lymphocyte ratio with testicular cancer. *Int Braz J Urol.* 2020;46(1):101-107. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0321.
12. Yuksel OH, Verit A, Sahin A, Urkmez A, Uruc F. White blood cell counts and neutrophil to lymphocyte ratio in the diagnosis of testicular cancer: a simple secondary serum tumor marker. *Int Braz J Urol.* 2016;42(1):53-59. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0593
13. Jankovich M, Jankovichova T, Ondrus D, Breza J. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of preoperative tumor staging in testicular germ cell tumors. *Bratisl Lek Listy.* 2017;118(9):510-512. doi:10.4149/BLL\_2017\_098
14. Tan YG, Sia J, Huang HH, Lau WKO. Neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts advanced pathological staging and poorer survival outcomes in testicular cancer. *Investig Clin Urol.* 2019;60(3):176-183. doi:10.4111/icu.2019.60.3.176
15. M.B. Amin et al. (eds.), AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, DOI 10.1007/978-3-319-40618-3\_59.
16. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE, eds. World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC; 2016. Used with permission. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. International Classification of Diseases for Oncology. ICD-O-3-Online. <http://codes.iarc.fr/home>. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.2.594 *Journal of Clinical Oncology* 15, no. 2 (February 01, 1997) 594-603.



# FACTORES ASOCIADOS A FRACASO TERAPÉUTICO TRAS QUIMIOTERAPIA PRIMARIA Y LA RELACIÓN ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS CON DIAGNÓSTICO DE TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES PRIMARIO TESTICULAR EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO ENERO 2017- ENERO 2020.

20%

INDICE DE SIMILITUD

19%

FUENTES DE INTERNET

1%

PUBLICACIONES

5%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1

[id.scribd.com](https://id.scribd.com)

Fuente de Internet

6%

2

[cybertesis.unmsm.edu.pe](https://cybertesis.unmsm.edu.pe)

Fuente de Internet

4%

3

[ateneo.unmsm.edu.pe](https://ateneo.unmsm.edu.pe)

Fuente de Internet

2%

4

Submitted to Universidad de San Martín de Porres

Trabajo del estudiante

2%

5

Submitted to Universidad Ricardo Palma

Trabajo del estudiante

1%

6

[revistas.urp.edu.pe](https://revistas.urp.edu.pe)

Fuente de Internet

1%

7	<a href="http://u.jimdo.com">u.jimdo.com</a> Fuente de Internet	1
8	%	
9	<a href="http://inba.info">inba.info</a> Fuente de Internet	1
10	%	
11	<a href="http://www.cancer.gov">www.cancer.gov</a> Fuente de Internet	1
	%	
	<a href="http://repositorio.urp.edu.pe">repositorio.urp.edu.pe</a> Fuente de Internet	1
	%	
	<a href="http://www.elsevier.es">www.elsevier.es</a> Fuente de Internet	1
	%	

Excluir citas  
bibliografía

Activo Excluir  
Activo

Excluir coincidencias < 1%