

3.MATERIAL Y MÉTODO

3. MATERIAL Y MÉTODO.

3.1 Tipo de estudio:

Estudio de una cohorte, retrospectivo y descriptivo.

3.2 Selección de la muestra:

Se seleccionó una cohorte constituída por un total de 49 pacientes intervenidos de masa residual postquimioterapia de localización retroperitoneal en el Servicio de Urología del Hospital Princesps d'Espanya de Bellvitge durante el periodo comprendido entre enero de 1994 y enero de 2002. La mayoría de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente por un mismo cirujano (Dr. E.F.M).

Los pacientes fueron seleccionados, según criterios de inclusión, a partir del registro de pacientes afectos de tumor germinal testicular tratados en el Servicio de Oncología Médica del Institut Català d'Oncología (ICO - Hospital Duran i Reynals) (n=33). El resto (n=13) procedieron de otros centros pertenecientes al Grupo Germinal Español que engloba un total de 55 centros españoles y que fueron remitidos al ICO del H. Duran i Reynals, como centro de referencia, para tratamiento oncológico y/o de las masas residuales postquimioterapia persistentes (Fig-8) ¹²⁶.

Finalmente incluimos 3 pacientes procedentes del ICO del H. Duran i Reynals afectos de tumor germinal extragonadal primario de localización retroperitoneal y con masa residual tras la finalización de la quimioterapia estándar. La distribución global de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en nuestro estudio se resume en el siguiente diagrama:

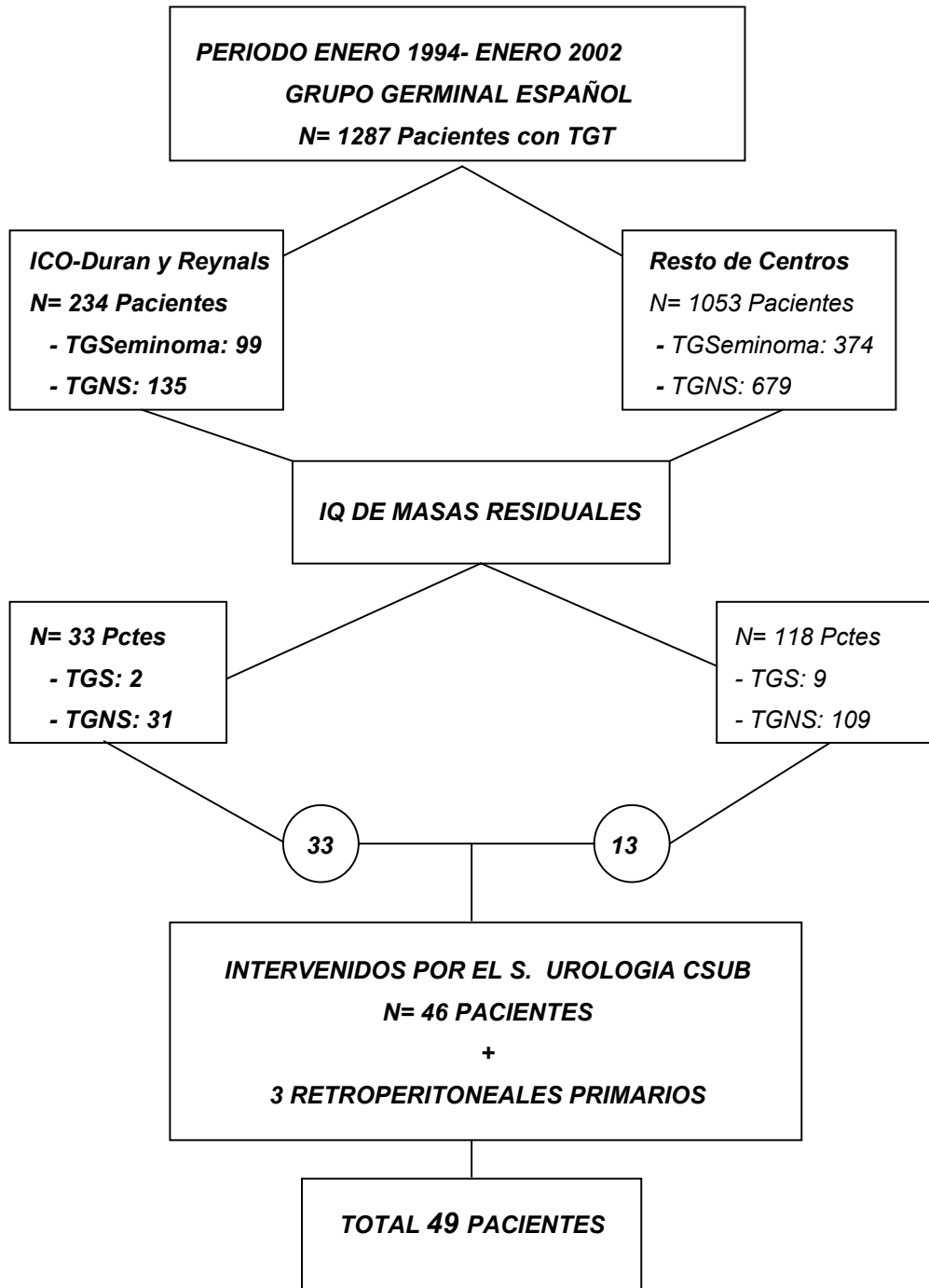


Fig 8 -Datos Grupo Germinal Español en Germà-Lluch y cols. Eu Urol 42 (2002) 553-563.

Los ***criterios de inclusión*** de los pacientes en el estudio fueron:

- Tumores germinales primarios testiculares metastáticos en estadio II-IV según la clasificación del Hospital de Royal Marsden y sometidos a cirugía de masa residual postquimioterapia.
- Tumores germinales retroperitoneales primarios sometidos a cirugía de la masa residual postquimioterapia.
- Disponibilidad de resultado anatómico-patológico del tumor primario (orquiectomía / biopsia) y de la masa residual postquimioterapia.
- Disponibilidad de marcadores tumorales (AFP, β -HCG y LDH) pre y postquimioterapia (negativos en éste caso)
- Disponibilidad de estudios radiológicos (Tomografía axial computerizada) prequimioterapia y controles postquimioterapia.
- Mínimo un año de seguimiento.

Los ***criterios de exclusión*** fueron:

- Tumores germinales extragonadales mediastínicos.
- Elevación de marcadores tumorales pre cirugía retroperitoneal.
- Antecedentes de linfadenectomía de estadiaje previa.

De cada uno de los pacientes y, partiendo de los datos obtenidos de las historias clínicas, se obtuvo un ***protocolo de recogida de datos*** en la que se incluyeron:

- ***Datos de filiación del paciente.***

- ***Datos clínicos:***

- Edad.
- Antecedente de maldescenso testicular...
- Tumor germinal testicular o extragonadal.
- Lateralidad (testículo derecho/izquierdo).
- Fecha cirugía tumor primario.
- Estadio tumoral RMH.
- Niveles de marcadores tumorales prequimioterapia:
 - AFP
 - β -HCG
 - LDH
- Tratamiento quimioterápico administrado y nº ciclos.

Datos Histológicos del Tumor Primario:

- Tamaño tumoral en cm y volumen en cc.
- Histología global:
 - TG Seminoma.
 - TG No Seminoma.
- Presencia de neoplasia intratubular de células germinales (NITCG).
- Presencia de invasión vascular.
- Presencia de invasión linfática.
- Presencia de invasión rete testis.
- Presencia de invasión albugínea.
- Presencia de invasión epidídimo y/o cordón espermático.
- Presencia de tejido fibrótico > 25%
- Presencia de Necrosis tumoral > 25%.
- Presencia de hemorragia > 25%

- Seminoma clásico.
- Carcinoma embrionario.
- Coriocarcinoma.
- Tumor del saco vitelino.
- Presencia de sincitiotrofoblasto.
- Teratoma maduro.
- Teratoma inmaduro.
- Otras histologías no germinales.

Datos radiológicos (TAC) prequimioterapia:

- tamaño de la/s masa/s retroperitoneales en cm y cc.
- Localización de la/s masa/s:
 - Precava.
 - Paracava.
 - Preaórtica.
 - Paraaórtica.
 - Interaortocava.
 - Hiliar derecha/izquierda.
 - Iliaca derecha/izquierda.
 - Retrocrural.
 - Inguinal derecha/izquierda.
 - Presacra.
- Densidad radiológica de las masas.
- Presencia de metástasis viscerales.

Datos clínicos, histológicos y radiológicos postquimioterapia:

- Tamaño de las masas residuales en cm y cc.
- Porcentaje de reducción de la masa residual.

- Densidad radiológica de las masas postquimioterapia.
- Fecha de la cirugía.
- Tipo de cirugía practicada.
- Resección total / parcial.
- Cirugía torácica asociada.

- Histología de la masa residual
 - Fibronecrosis.
 - Teratoma maduro.
 - Tumor viable.
- Incidencias peroperatorias:
 - Lesión vascular.
 - Lesión intestinal.
 - Lesión ureteral.
 - Otras.
- Incidencias postoperatorias:
 - Íleo prolongado (>3 días).
 - ITU.
 - Complicación pulmonar.
 - Ascitis quilosa.
 - Linfocele.
 - HDA.
 - Sangrado posquirúrgico.
 - Infección de herida quirúrgica.

Datos de seguimiento:

- Fecha del último control.
- Estado último control:

- Remisión completa.
- Vivo con enfermedad persistente.
- Fallecido.
- Disfunción eyaculatoria.

3.3 Análisis histológico:

3.3.1 Tumor primario:

La evaluación histopatológica del tumor primario (orquiectomía o biopsia), fue llevada a cabo por un mismo patólogo con dedicación especial a uropatología y perteneciente al Servicio de Anatomía patológica de la Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge (Dr. E.C.M). En los casos de pacientes procedentes de otros centros se procedió a solicitar, en todos los casos, el informe anatómopatológico emitido y las laminillas o bien el bloque de parafina con el fin de reevaluar y corroborar el diagnóstico histopatológico inicial por nuestro patólogo.

Se midieron el tamaño de la pieza total y del tumor primario en sus tres dimensiones en cm (diámetro transversal máximo, longitudinal y antero-posterior) con el fin de valorar el volumen tumoral en c.c. (Imagen 21). Aplicamos la fórmula de la elipse para la obtención de dicho parámetro tal y como se expone posteriormente. En los casos de tumor retroperitoneal primario el volumen tumoral se equiparó al volumen obtenido por TAC de la masa retroperitoneal, dado que en los 3 casos incluidos, la confirmación histológica se obtuvo mediante biopsia. Así mismo se determinaron cada uno de los componentes histológicos observados en las preparaciones de cada una de las secciones obtenidas de forma habitual (cortes seriados con microtomo de 3 micras de grosor y teñidas con hematoxilina-

eosina). En determinados casos se complementó el estudio microscópico mediante la utilización de tinciones específicas e inmunohistoquímica (tricrómico de Masson, inmunotinción de PLAP, β -HCG y otras) cuando se sospechó la presencia de algún componente de difícil diagnóstico.

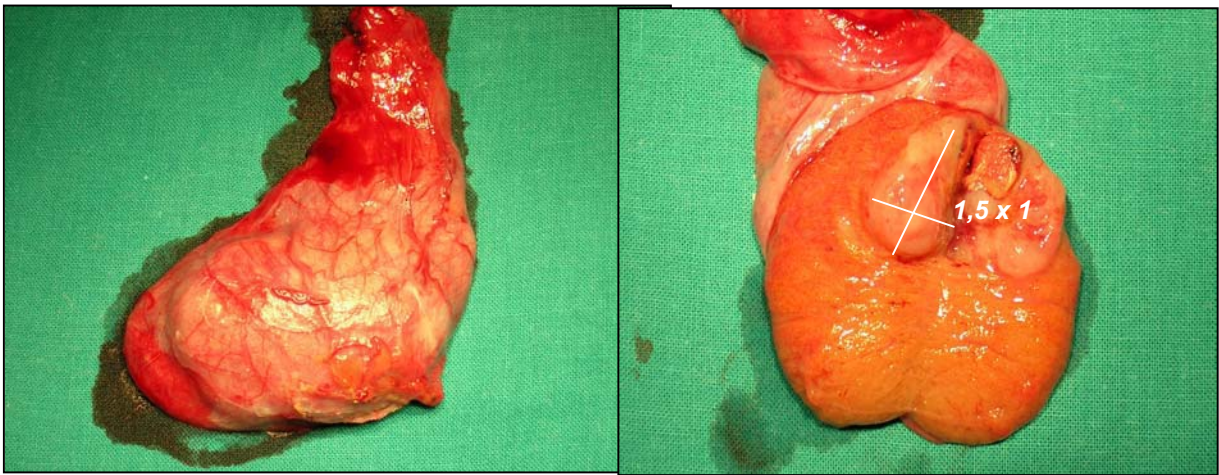


Imagen 21: Espécimen de orquiectomía abierto sagitalmente con presencia de una tumoración sólida de 1,5 x 1 cms.

3.3.2 Masas residuales:

Tras el estudio histopatológico de los especímenes de masas residuales postquimioterapia, éstas se clasificaron de acuerdo con la presencia del componente histológico con peor pronóstico: **fibronecrosis, teratoma, o tumor viable residual**. Por tanto se clasificaron de teratoma maduro a aquellas masas residuales que contenían dicho componente mayoritariamente con posibilidad de contener fibronecrosis pero no tumor viable y se clasificaron como cáncer las

masas que contenían focos de tumor germinal independientemente de contener también teratoma y/o fibronecrosis.

3.4 Análisis radiológico:

El estudio radiológico fue llevado a cabo por a partir de las tomografías axiales computerizadas (TAC) de abdomen realizadas antes y tras la finalización de la quimioterapia de inducción en cada uno de los pacientes. Aquellos TAC iniciales (prequimioterapia) fueron realizados por los diferentes equipos disponibles en los centros de origen y en la Ciutat Sanitària de Bellvitge. Los TAC realizados postquimioterapia se practicaron en su totalidad en la Ciutat Sanitària de Bellvitge e IDI (Institut de Diagnòstic per la Imatge). En todos los casos se practicaron cortes seriados a intervalos de 1 cm desde las cúpulas diafragmáticas hasta la sínfisis pubiana previa y tras la administración de contraste oral y endovenoso. Se evaluaron el número y localización de las masas encontradas. Así mismo se determinaron las dimensiones de cada una de las masas determinando los tres diámetros (transversal máximo, antero-posterior y longitudinal). El volumen de las metástasis fue calculado aplicando la fórmula de la elipse tal y como describió Donohue y cols. (Imagen 22) ¹¹⁶. Dicha fórmula es la siguiente:

$$V_e = \frac{4}{3} \left(\frac{D}{2}\right) \left(\frac{D}{2}\right) \left(\frac{L}{2}\right) = 0,52 D^2 L$$

Donde: **D** corresponde al diámetro transversal máximo.

L corresponde a longitud de cada una de las metástasis.

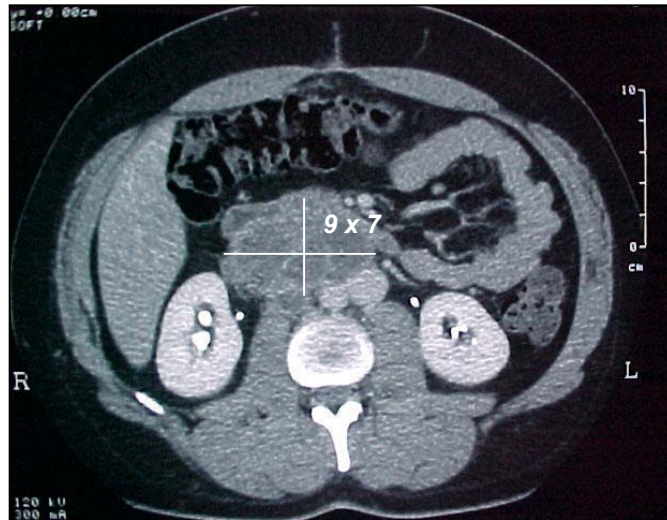


Imagen 22: Masa residual retroperitoneal de 12 x 9 x 7 cms. Se requirieron 12 cortes de un cm para valorar el diámetro longitudinal de la masa.

El volumen tumoral final se calculó antes (**V1**) y después (**V2**) de la quimioterapia y finalmente se determinó la variación en el volumen (**ΔV**) antes y tras el tratamiento aplicando la siguiente fórmula:

$$\Delta V = 100 - V2(100) / V1$$

En aquellos pacientes con más de una masa residual, se obtuvo como volumen final la media del volumen de las diferentes masas encontradas con el fin de facilitar el análisis posterior. En los pacientes con tumor retroperitoneal primario se consideró como masa residual la persistencia de tumor retroperitoneal, en mayor o menor grado, tras la finalización de la quimioterapia estándar y en ausencia de elevación de marcadores tumorales.

La **densidad radiológica de las masas residuales** se determinó por inspección visual de los cortes de la TAC prequimioterapia y postquimioterapia y se categorizaron como:

- **sólida**
- **mixta**
- **Hipodensa**

Se clasificaron como **sólidas** (imagen 23) a aquellas masas con una densidad homogénea similar a la del músculo psoas ilíaco, **hipodensas** (imagen 24) a las masas con una menor densidad radiológica que el psoas y con una apariencia homogénea o quística (presencia de pared delgada), y **mixtas** (imagen 25) a las masas con baja atenuación pero con la presencia de componente sólido o presencia de septos internos.



Imagen 23: Masa interaortocava de 2 x 2,5 x 2,5 cm de densidad sólida similar al músculo psoas.



Imagen 24: Masa residual postquimioterapia delante de la bifurcación iliaca de 3,5 x 3,5 x 3 cm hipodensa muy sugestiva de teratoma maduro quístico.

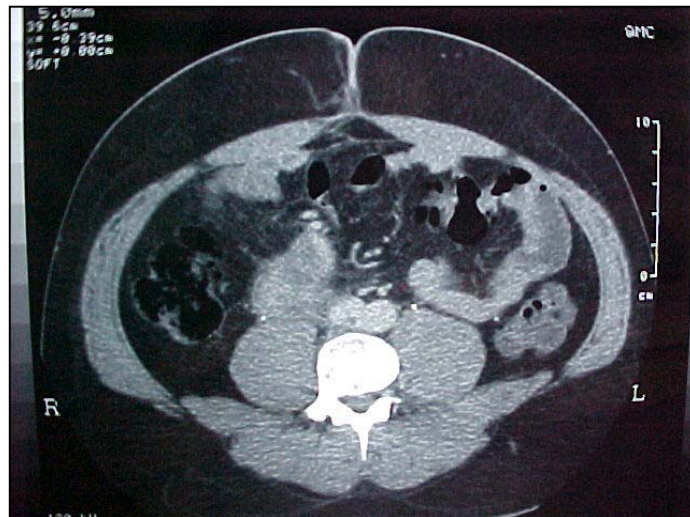


Imagen 25: Porción distal de una masa anterior sobre el músculo psoas. Densidad mixta ligeramente superior al músculo psoas adyacente.

3.5 Estudios bio-analíticos:

A todos los pacientes se les practicó una dosificación sérica de marcadores tumorales pre y postquimioterapia tomando como referencia de normalidad los siguientes valores:

- **AFP:** < 20 ng/mL.
- **β -HCG:** < 5 UI/L
- **LDH:** < 25 UI/L

En referencia a la determinación prequimioterapia, y con el objetivo de homogeneizar los resultados, se tomaron como referencia aquellos valores obtenidos inicialmente durante el diagnóstico (antes de la orquiectomía o biopsia).

Aquellos pacientes que presentaban elevación de las cifras de marcadores tras la finalización del último ciclo de quimioterapia fueron excluidos del estudio (pacientes con enfermedad activa).

3.6 Estudio estadístico:

Los datos obtenidos de cada uno de los pacientes fueron registrados en las hojas de recogida de datos y posteriormente almacenados en el soporte magnético de un ordenador PC Pentium IV mediante la utilización de un programa informático para la creación de bases de datos (**Microsoft® Access**).

A partir de los datos obtenidos se realizó un análisis estadístico descriptivo de la serie así como un estudio comparativo mediante la utilización de diferentes

pruebas estadísticas. En todos los casos se realizaron con una significación estadística (p) de **0,05** y las estimaciones con un intervalo de confianza del **95%** de probabilidad en todos los casos. La evaluación estadística de los datos se llevó a cabo mediante el programa estadístico **SPSS® versión 11.0 para Windows**.

3.6.1 Análisis descriptivo:

El análisis descriptivo se efectuó mediante un análisis de la distribución de frecuencias en las variables cualitativas o categóricas y el cálculo de distintos estadísticos en el caso de las variables cuantitativas o continuas (media, mediana, desviación típica y valores extremos).

3.6.2 Análisis univariante:

El estudio de la asociación entre dos variables cualitativas o categóricas se realizó mediante la comparación de sus proporciones utilizando la prueba **Chi-Cuadrado**. Se aplicó el **Test de Fisher** en aquellos casos en que las condiciones de aplicación así lo requirieron.

Para el estudio de la asociación entre una variable cuantitativa o continua y una variable categórica se utilizó la prueba de **t de Student** y la comparación de dos variables cuantitativas (medias) en los casos de variables con distribución no normal, se realizó mediante el test no paramétrico de **U de Mann-Withney**.

3.6.3 Análisis multivariante. Regresión logística:

Tras conocer el impacto aislado de cada una de las variables estudiadas (variables explicativas) respecto a la aparición del evento respuesta, en nuestro caso fibronecrosis (variable respuesta o dependiente) mediante el análisis univariante, se plantea la necesidad de conocer que papel que juegan las diferentes variable y cuales son las interrelaciones entre ellas. Interesa, por tanto en análisis simultáneo de todas ellas con el objetivo de conocer el valor específico de la influencia de cada una de las variables en la aparición del evento estudiado (fibronecrosis).

Nuestro objetivo fue el conocer que influencia global ejercían las diversas variables explicativas histológicas, radiológicas y bio-analíticas estudiadas para predecir la aparición de fibronecrosis en las masas residuales. Para ello se utilizó un modelo matemático de **regresión logística** con el fin de determinar la asociación estadística entre un conjunto de variables categóricas o cuantitativas y una variable categórica de carácter binario (presencia o ausencia de fibronecrosis en la masa residual postquimioterapia).