

5.DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN.

El cáncer testicular es considerado hoy día como el paradigma de enfermedad neoplásica curable. La tasa global de curación supera el 90%, incluso en los casos de enfermedad avanzada ¹²⁶. La quimioterapia es altamente eficaz y permite el control de la enfermedad en la mayoría de ocasiones. Al éxito terapéutico ha contribuido no sólo la terapia oncológica moderna sino también el desarrollo y mejora en la cirugía que en la actualidad es considerada un factor determinante en abordaje terapéutico de estos pacientes. La cirugía juega un papel importante tanto en el control inicial del tumor primario, en el estadiaje y en la exéresis de masas residuales de dudosa naturaleza tras la quimioterapia ¹⁴⁸.

Sabemos que aproximadamente un 85% de pacientes afectos de un tumor germinal testicular manifiestan una remisión biológica completa, y por tanto permanecen libres de enfermedad radiológica y biológica (marcadores negativos) tras la finalización de la quimioterapia estándar. El resto en cambio presentan remisión biológica pero mantienen enfermedad radiológica evidente en los estudios de imagen realizados (masas residuales postquimioterapia). La naturaleza histológica de estas masas es determinante para valorar la necesidad nuevos esquemas de quimioterapia en los casos de persistencia de enfermedad maligna (15% de casos según la literatura), sin embargo la extirpación de las masas residuales suele ser difícil, y conlleva posibles secuelas. Además, en ocasiones puede no ofrecer ventajas. Por tanto, parte de los esfuerzos se centran en identificar los pacientes en los que es necesaria la cirugía de la masa residual evitando su práctica en los pacientes con elevada probabilidad de no presentar tumor viable o teratoma.

Por tanto, lo ideal sería disponer de diferentes predictores clínicos que nos permitieran determinar y reconocer la cohorte de pacientes con una elevada

probabilidad de presentar únicamente fibronecrosis en las masas residuales y evitarles así la práctica de la cirugía.

Son múltiples los estudios publicados acerca de la utilidad de posibles “predictores” de la histología de las masas residuales postquimioterapia en pacientes afectados de tumores germinales tanto en TGS como en TGNS ¹¹⁵⁻¹¹⁸⁻¹¹⁹⁻¹²²⁻¹²⁵. Inicialmente la distinción entre ambos grupos histológicos es importante puesto que la proporción de enfermedad residual viable difiere (menos frecuentes en el grupo seminoma) y la práctica quirúrgica suele ser más dificultosa en los TGS dada la tendencia a la fibrosis intensa de las masas del seminoma. Además los TGS se caracterizan por la ausencia de elementos de teratoma en el tumor primario y su extraordinaria quimiosensibilidad. Todo ello hace que el tratamiento actual ante la masa residual en un TGS consista en la exéresis sólo en casos de masas cuyos diámetros superen los 3 cm de diámetro máximo ¹²⁷⁻¹²⁸. En nuestro estudio no hemos diferenciado los TGS de los TGNS al realizar el análisis global debido a la baja proporción de TGS puros sometidos a cirugía de la masa residual postquimioterapia (n=3) respecto a los TGNS (n= 46). De los 3 TGS, ninguno mostró tumor viable tras el análisis histopatológico de las masas resecadas. Por tanto, y a pesar del bajo número de TGS sometidos a cirugía en nuestra serie, se confirmaría la observación de los diferentes autores de que el tratamiento más adecuado para el seminoma puro sería la quimioterapia sola.

Motzer y cols., del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, realizaron biopsia de diferentes masas residuales de 19 pacientes afectados de TGS puros, siendo positiva para seminoma en sólo 3 (15,7%) pacientes, cuyas masas superaban los 3 cm de diámetro. Por tanto, recomiendan practicar la cirugía residual sólo ante la presencia y/o persistencia de masas de más de 3 cm de diámetro ¹²⁹. Un estudio posterior de *Herr y cols.* del mismo grupo corrobora en mayor grado los resultados previamente observados ¹³⁰.

Ravi y cols. presentaron su experiencia en 107 pacientes afectados de TGS. 15 de ellos presentaban masas residuales > 3 cm siendo sometidos a cirugía retroperitoneal. Sólo en 4 (26,6%) se detectaron tumor residual viable ¹³¹.

Schultz y cols., de la Universidad de Indiana, evaluaron las masas residuales de 9 pacientes afectados de TGS puros y masas > 3 cm mediante cirugía en tres de ellos (histología negativa para tumor viable) y seguimiento estricto en el resto sin evidenciar signos de enfermedad en ninguno de ellos. Por tanto concluyen en que la vigilancia estricta en los pacientes afectados de TGS debería ser la norma ¹⁰⁰.

Por tanto, estaría indicada la cirugía de la masa residual en TGS sólo en casos de masas > de 3 cm de diámetro máximo o *persistencia* de éstas en el tiempo. No obstante, últimamente el desarrollo de la Tomografía por emisión de positrones (PET) parece emerger como un método esperanzador en la valoración de depósitos metastáticos en masas residuales de pacientes afectados de TGS puros. En estos casos, dado que el seminoma es una entidad histológica pura, podría ser diferenciado de la fibronecrosis en todos los casos. De Santis y cols., muestran en su serie de TGS puros afectados de masas residual, la elevada sensibilidad y especificada de la PET a la hora de someter a los pacientes a cirugía ⁷⁵. Parece claro que la PET podría ser útil para detectar tumor viable en casos de dudas (Ej. masa residual de tamaño considerable sin reducción volumétrica importante) y simplificar el tratamiento de los pacientes con seminoma avanzado dada la dificultad de una resección completa y el mayor porcentaje de complicaciones en éste grupo de pacientes respecto a los TGNS ¹³².

En el caso de los TGS, la presencia de masa residual tras la quimioterapia, es más frecuente y actualmente parece existir acuerdo en que dichas masas deben ser resecadas ¹³⁷⁻¹⁴⁷ puesto que hasta en un 20% van a contener tumor germinal viable (en mayor proporción que los TGS) o elementos de teratoma con tendencia a crecer o a una posible transformación maligna a elementos

sarcomatosos no germinales quimiorresistentes. En nuestra serie destaca una gran proporción de masas resecadas en TGNS respecto a los TGS hecho que corrobora y refleja la mayor frecuencia de tumores germinales no seminomatosos en la población española ¹²⁶ , además la proporción global de tumor viable representó el 16,3% y la de teratoma el 53%. Probablemente la proporción de tumor viable sea baja con respecto a otras series, ya que no hemos incluido en nuestro estudio a pacientes resecados tras la quimioterapia con niveles elevados (aunque estabilizados) de marcadores tumorales (cirugía de rescate).

Por tanto, el papel de la cirugía de la masa residual parece importante puesto que puede curar por sí misma a una parte de pacientes o bien indicarnos, en función de los hallazgos histológicos, la necesidad de nuevas pautas de quimioterapia sistémica logrando en éstos casos tasas de curación de un 70% si bien parece claro que la aplicación de nuevas pautas de quimioterapia mejoren el pronóstico de éste grupo de pacientes ¹⁴⁹ .

Diferentes modelos para la predicción de la histología final en las masas residuales en tumores germinales se han desarrollado partir de información pronóstica. A pesar de el desarrollo de esto modelos, y como veremos posteriormente, no se han podido identificar de forma precisa y con suficiente fiabilidad, factores predictivos que nos permitan obviar la cirugía retroperitoneal. La aplicación de estos modelos desarrollados permitiría identificar un 20% de los pacientes con fibronecrosis en las masas y ser candidatos a vigilancia sin ser sometidos a cirugía ¹²¹⁻¹²⁵ .

5.1 Análisis individual de las variables.-

5.1.1 Variables histológicas:

Cuando valoramos las diferentes variables analizadas en los diferentes modelos predictivos desarrollados, podemos observar que la composición histológica del tumor primario constituye un elemento muy importante en la mayor parte de ellos. Normalmente suelen valorarse factores histológicos, clínicos y de imagen.

Entre los diferentes elementos estudiados destaca la presencia o ausencia de elementos de teratoma (maduro y/o inmaduro) en el tumor primario, puesto que hay estudios que parecen demostrar que dicho hallazgo permitiría predecir la presencia de elementos de teratoma en las metástasis ¹³³ y en cuyo caso constituiría un factor de decisión en la práctica de la cirugía retroperitoneal.

Debono y cols. ¹⁰¹ demuestran en un análisis retrospectivo de 295 pacientes afectados de TGNS diseminados un 82% de concordancia entre la presencia de teratoma en el tumor primario y el hallazgo de ésta histología en las masas residuales postquimioterapia resecadas. En base a ello, parece ser que aquellos pacientes que presentan masas residuales postquimioterapia y elementos de teratoma en el tumor primario, tienen una probabilidad razonablemente elevada de tener teratoma en la masas residuales y por tanto se cree necesaria la práctica de la cirugía dado el carácter quimiorresistente de dicha histología y su capacidad de potencial crecimiento y/o malignización.

Analizando nuestra serie, hemos encontramos elementos de teratoma maduro en un 46,9% de las piezas de tumor primario estudiadas en las que el 87% presentaron concordancia de dicha histología en las masas residuales posteriormente resecadas. Tan sólo un 13% de los pacientes mostraron

fibronecrosis en las masas. El estudio de la capacidad predictiva del elemento teratoma maduro en el estudio univariante y multivariante demostró una relación estadísticamente significativa.

El análisis de la variable teratoma inmaduro en el tumor primario de forma aislada en nuestra serie demostró una relación entre la ausencia de dicho elemento en el tumor primario (24,4%) y la presencia de fibronecrosis en las masas residuales, si bien dicha relación no llegó a ser significativa desde un punto de vista estadístico.

*Donohue y cols.*¹¹⁶ así como posteriormente *Steyberg y cols.*¹²⁰ desarrollaron sistemas de predicción de la histología de las masas persistentes tras la quimioterapia a partir de diferentes variables. Ambos autores concluyen en que la variable “ausencia de elementos de teratoma en el tumor primario” constituye el predictor más consistente de fibronecrosis en las masas residuales postquimioterapia. Por tanto podríamos concluir que, en base a lo publicado y valorada nuestra serie que cuando existe una ausencia de elementos de teratoma en el tumor primario, existe una probabilidad razonablemente elevada de que en la masa residual postquimioterapia no se identifique éste elemento y, por tanto pueda contener fibronecrosis. Lógicamente no es posible categorizar ésta afirmación sin estudiar el carácter predictivo conjunto de otras variables en juego.

Analizamos también el papel que juegan el resto de los diferentes componentes histológicos del tumor primario evaluando estadísticamente la posible relación entre cada uno de ellos respecto a la presencia de fibronecrosis en las masas residuales postquimioterapia. Los resultados para cada uno de los elementos histológicos encontrados en el tumor primario no mostraron relación estadísticamente significativa respecto a la presencia de fibronecrosis en las masas residuales, corroborando los resultados de los principales estudios predictivos¹¹⁵⁻¹¹⁸⁻¹¹⁹⁻¹²⁵.

No hemos encontrado ningún estudio publicado que analice el papel predictivo de otras variables histológicas como es la invasión microscópica linfática y vascular, o de otras estructuras testiculares como la rete testis, la túnica albugínea o el cordón espermático. Sí en cambio su carácter pronóstico en referencia a la invasión vascular y de la rete testis en tumores germinales seminomatosos y no seminomatosos en estadio I en relación a la posibilidad de recidivas ⁸¹⁻⁸³⁻¹³⁴⁻¹³⁵⁻¹³⁶.

Ni la invasión vascular y linfática, de la rete testis, de la albugínea testicular y del cordón espermático no mostraron significación estadística en el estudio univariante en nuestra serie, y por tanto no podemos demostrar la asociación estadística entre éstas variables histológicas y la presencia de fibronecrosis en las masas residuales postquimioterapia.

Por tanto y para concluir éste apartado podemos afirmar que la ausencia de teratoma en la pieza de orquiectomía constituye el factor predictivo patológico de fibronecrosis único y más importante tanto en nuestra serie como en el resto de series publicadas ¹¹⁶⁻¹¹⁹⁻¹²¹⁻¹²²⁻¹²³⁻¹³⁷⁻¹³⁸⁻¹³⁹⁻¹⁴⁰.

El análisis de los diferentes elementos histológicos del tumor primario así como de la invasión de estructuras no demuestra relación estadísticamente significativa en nuestros pacientes ni en el resto de series publicadas anteriormente.

5.1.2 variables clínicas:

Además de las variables histológicas realizamos un estudio de otras variables clínicas con el objetivo de valorar su capacidad predictiva respecto a la histología de fibronecrosis en las masas residuales postquimioterapia. Los niveles de marcadores tumorales prequimioterapia (AFP, β -HCG y LDH) constituyen el elemento más importante en el análisis estadístico tal y como reflejan la mayoría de estudios predictivos publicados hasta el momento¹¹⁶⁻¹¹⁹⁻¹²¹⁻¹²²⁻¹²³⁻¹³⁷⁻¹³⁸⁻¹³⁹⁻¹⁴⁰. Dichos estudios parecen demostrar que la normalización de los niveles plasmáticos de marcadores tumorales prequimioterapia son predictores de fibronecrosis en las masas residuales.

*Steyerberg y cols.*¹¹⁹ de la Universidad de Erasmus en Rotterdam realizan un meta-análisis que incluye 996 resecciones de 18 publicaciones entre 1983 y 1992. A partir de los datos obtenidos se estudió, entre otras variables, la asociación existente (OR) entre niveles de marcadores tumorales prequimioterapia (AFP y β -HCG) con la presencia de fibronecrosis en las masas reseccadas tras la quimioterapia, concluyendo que niveles normales de AFP o β -HCG o de ambos antes de la quimioterapia se asocian a una mayor probabilidad de fibronecrosis en el tejido residual reseccado. A partir de éstos predictores desarrollan un modelo predictivo global¹¹⁹⁻¹²⁰⁻¹²¹⁻¹²²⁻¹²³⁻¹²⁴.

Anteriormente *Matsuyama y cols.* del Departamento de Urología de la Universidad de Ube¹¹⁸ analizaron 23 pacientes con el objetivo de determinar la posibilidad de predicción de la naturaleza histológica de las masas residuales reseccadas. Tras una evaluación de diferentes variables histológicas, clínicas y radiológicas concluyeron al igual que *Steyerberg*, que los niveles normales de AFP y β -HCG pre quimioterapia junto con la normalización de la vida media de la AFP menor de 7 días, constituyen los predictores clínicos más importantes de la histología de fibronecrosis en las masas residuales.

En nuestro caso valoramos los niveles séricos de AFP, β -HCG y de LDH previos a la quimioterapia en los 49 pacientes incluidos en nuestro estudio tanto en aquellos pacientes con presencia de fibronecrosis en las masas resecaadas tras la quimioterapia como en aquellos que presentaban teratoma y/o cáncer. El análisis univariante para AFP ($p < 0,162$), para β -HCG ($p < 0,71$) y para LDH ($p < 0,88$) no evidenció asociación estadísticamente significativa y, por tanto, en nuestra serie y a diferencia de las publicadas anteriormente no constituyó un factor predictivo de fibronecrosis en las masas residuales postquimioterapia.

La edad de los pacientes, la lateralidad del tumor testicular así como la presencia de antecedentes de criptorquidia tampoco mostraron una relación estadísticamente significativa en el análisis univariante y tampoco resultaron factores predictivos consistentes.

Por tanto nosotros no hemos encontrado relación estadísticamente significativa al estudiar los niveles de marcadores tumorales tanto en los pacientes con fibronecrosis en las masas como en los que presentaron teratoma o cáncer. Los modelos predictivos que agruparon un mayor número de pacientes demostraron que niveles bajos de AFP previos a la quimioterapia junto con otros parámetros, constituían las mejores variables para predecir fibronecrosis ¹²²⁻¹²⁵. En cambio Albers y cols, del grupo alemán para el estudio del tumor germinal testicular, demuestran en su estudio multicéntrico que menos del 10% de pacientes con elevada probabilidad de necrosis realmente la tienen.

5.1.3 Variables radiológicas:

La tomografía axial computerizada abdominal en los TGS y toraco-abdominal en los TGNS, junto con la determinación de marcadores tumorales constituyen los principales medios no invasivos en el seguimiento de la respuesta al tratamiento quimioterápico en tumores germinales metastáticos. Diferentes estudios evidencian que las masas residuales pueden experimentar diferentes cambios durante el tratamiento médico. Los cambios pueden traducirse en diferencias de tamaño, ya sea disminución o crecimiento de las masas, y/o modificaciones en la densidad radiológica como consecuencia de la necrosis quimioinducida o por la transformación o persistencia de elementos teratomatosos en las masas ¹⁴¹⁻¹⁴².

Siguiendo en la línea de nuestro trabajo, el objetivo fue determinar a través de estos métodos no invasivos, la naturaleza histológica de las masas persistentes tras la quimioterapia con la finalidad de conocer si sería necesaria la resección de las masas (cáncer y/o teratoma). Además nos interesaba valorar los cambios globales que se producen durante el tratamiento en dichas masas. Existen estudios que relacionan la apariencia radiológica de las metástasis ganglionares, con la posible benignidad o malignidad de las mismas tanto en TGNS ¹⁴¹⁻¹⁴²⁻¹⁴³ como en TGS puros ¹¹⁷ sin poder establecer conclusiones claras.

Husband y colaboradores ¹⁴¹ correlacionaron los hallazgos histológicos con el patrón radiológico de las metástasis evidenciado en la TAC (valores en UH y tamaños absolutos) en 36 pacientes afectados de masas residuales postquimioterapia y afectados de TGNS. En 26 casos se realizó una evaluación radiológica antes y tras la finalización de la quimioterapia. El estudio concluyó que en masas residuales pequeñas (menores de 20 c.c.) no era posible establecer una correlación entre el volumen del tumor residual o los cambios en el volumen durante la quimioterapia y la presencia o ausencia de elementos tumorales en las

masas residuales. Aquellas masas residuales con una atenuación radiológica superior a 30 UH que se mostraban estables o aumentaban durante el tratamiento, se correlacionaban con la presencia de elementos tumorales en las masas.

El grupo de *Scaravage y cols.* llegan a conclusiones contrarias a Husband y cols. puesto que tras correlacionar las características tomodensitométricas de las masas con la histología final en tres pacientes, en dos de ellos encuentran elementos tumorales malignos en presencia de baja atenuación de las masas ¹⁴⁵.

Stomper y cols. del Departamento de Radiología de la Harvard Medical School de Boston evaluó las características radiológicas (TAC) acontecidas durante el tratamiento quimioterápico en 45 masas residuales de 30 pacientes afectados de TGNS diseminados. Se valoraron las variaciones en la dimensión y en la densidad de las masas correlacionando los hallazgos con la histología final de dichas masas. El estudio concluyó que dichas variaciones radiológicas fueron insuficientes para excluir la presencia de elementos de teratoma y/o cáncer en las masas ¹¹⁷.

Posteriormente el grupo de *Donohue y cols.* valoraron la densidad y las diferencias de volumen que experimentaban las masas residuales antes y tras la quimioterapia en pacientes afectados de TGNS. Herr y Bols realizan un análisis similar con TGS puros llegando a las mismas conclusiones ¹¹⁶⁻¹⁴⁶.

En general los diferentes estudios predictivos realizados hasta el momento suelen incluir diferentes parámetros o variables radiológicas, junto con otras variables de diferente naturaleza, que se han mostrado como predictores estadísticamente significativos en los análisis univariantes. Volviendo al estudio de desarrollado por *Syerberg y cols.* a mediados de los noventa, observamos que junto a la ausencia de elementos de teratoma en el tumor primario y los niveles normales de AFP y β -HCG previos a la quimioterapia, masas residuales

relativamente pequeñas al inicio del tratamiento y sobre todo importantes reducciones en el tamaño tras la finalización del tratamiento constituyen los predictores de necrosis que mostraron mayor significación estadística tras el análisis univariante. Quizás ésta última variable resulta la más consistente en la predicción de necrosis. A esta conclusión llegan también otros estudios publicados ¹¹⁵⁻¹¹⁸.

La combinación entre los distintos predictores de necrosis identificados por *Steyeberg y cols.*, incluidas las variables radiológicas, permitieron obtener modelos discriminatorios aceptables de fibronecrosis respecto a cáncer y/o teratoma. Estudios posteriores han permitido la validación de estos modelos ¹²³⁻¹²⁴.

En base a lo publicado anteriormente, realizamos una valoración de las características radiológicas de las masas residuales en nuestra serie de 49 pacientes. Se resecaron un total de 110 masas en diferentes localizaciones y de diferentes tamaños siendo las paraórticas e interaortocavas las más frecuentes con 24 y 26 casos respectivamente. Estudiamos dos variables radiológicas fundamentales: la variación de volumen y la densidad radiológica de las masas evaluadas por TAC pre y postquimioterapia. En nuestro caso, quisimos valorar la variación del volumen de la masa residual y no el tamaño absoluto de la masa postquimioterapia puesto que había estudios previos que no demostraban que ésta constituyera factor predictivo ¹²⁵.

En relación a la variación del volumen de las masas (ΔV) observamos una reducción de las mismas en 33 (67,3%) de casos, con una reducción media global del 67,1% (14 masas contenían teratoma maduro y 7 tumor viable). En 6 (12,2%) pacientes no se detectaron modificaciones valorables de volumen y el análisis histológico de las masas reveló teratoma maduro en 5 (83%) casos y cáncer en el restante (16,6%). Finalmente en un 20,4% observamos un incremento valorable del volumen de las masas pre y postquimioterapia. En 7 (70%) casos las masas

revelaron elementos de teratoma maduro. El análisis de la densidad radiológica puso de manifiesto una hipodensificación de las masas en 30 pacientes (61,2%). El resto de pacientes no mostraron variaciones significativas en el valor de la variable densidad (38,7%). En 18 pacientes de los 30 totales (60%) que mostraron hipodensificación de las masas durante el tratamiento se detectó teratoma maduro, en 7 (23,3%) fibronecrosis y en 5 (16,6%) se demostró la presencia de células neoplásicas germinales.

En base a los hallazgos radiológicos realizamos un análisis univariante para cada una de las dos variables radiológicas estudiadas. En cuanto a la reducción de volumen de las masas pre y postquimioterapia (ΔV) establecimos tres puntos de corte en el estudio: RED50, RED75 y RED90 correspondientes a una reducción de hasta el 50%, 75% y 90%. Dada la existencia de pacientes que presentaban reducción de las masas y luego contenían tumor viable o teratoma en las masas residuales (21 casos de 33 totales) quisimos establecer puntos de corte para identificar, de una forma más adecuada, que diferencia en el volumen de las masas podía constituir un predictor de fibronecrosis. Tras el análisis univariado observamos la existencia de una relación estadísticamente significativa entre la reducción media de las masas $\geq 75\%$ y 90% y la presencia de fibronecrosis en las masas residuales postquimioterapia. Esta relación no se observó cuando el porcentaje de reducción era menor ni cuando se aplicó a pacientes que presentaban incrementos del volumen antes y después de la quimioterapia. Estos resultados confirman los publicados anteriormente por *Donohue y cols.* así como *Debono y Steyerberg* ¹⁰¹⁻¹¹⁶⁻¹²⁰.

En nuestra serie la variación en la densidad radiológica de las masas residuales después de la quimioterapia con respecto a la presencia de fibronecrosis en dichas masas no mostró relación estadística significativa.

A la vista a los resultados parecería lógico pensar que aquellas masas que presentan una gran reducción en su volumen después de la quimioterapia sistémica tendrían una elevada probabilidad de contener fibronecrosis. La ausencia de modificación volumétrica o su incremento harían suponer la existencia de teratoma como primera posibilidad ("Growing Teratoma"). Las masas difícilmente incrementarían su densidad radiológica durante el tratamiento. Normalmente se produce una hipodensificación secundaria a la necrosis quimioinducida o a la transformación quística de los elementos de teratoma. En vistas a los resultados de nuestro análisis y la literatura consultada, no es posible establecer conclusiones categóricas.

5.2 Morbilidad quirúrgica:

Al valorar nuestra serie, destaca que la tasa global de complicaciones ha sido baja 24,4% (12 pacientes de los 49 valorados). No hemos incluido la disfunción eyaculatoria en la tasa global de complicaciones de la serie ya que ésta variable suele analizarse aparte en la mayoría de series estudiadas. Sólo se produjo un fallecimiento atribuible a la cirugía, lo que supone una mortalidad del 2% en la serie. Los datos contrastan con los anteriormente publicados por otros autores ¹⁰⁶⁻¹⁰⁷⁻¹⁰⁸⁻¹²⁶ que sitúan la tasa global de complicaciones en torno a un 20-25%. La aparición de complicaciones parece ser superior en la cirugía de la masa residual en relación a la linfadenectomía retriperitoneal de estadiaje y sobre todo en los casos de masas de gran tamaño, muy adheridas a planos vasculares o de cirugía de rescate (no analizada en nuestro estudio) ¹⁰⁶⁻¹⁰⁷⁻¹²⁶ .

A diferencia de las series analizadas ¹²⁶, las complicaciones más frecuentes por orden han las pequeñas hemorragias por lesiones vasculares (12,2%), fundamentalmente venosas, el íleo intestinal (8,1%) y la infección de la herida quirúrgica (6,1%). En todos los casos el tratamiento conservador permitió solucionarlas sin excesivos problemas. A diferencia de otras series, no observamos ningún caso de distrés respiratorio secundario a bleomicina. En un caso se practicó una nefrectomía por afectación difusa del hilio renal.

La disfunción eyaculatoria pudo ser valorada en sólo 14 pacientes por lo estar reflejada en la historia clínica. Por tanto no podemos evaluar correctamente nuestra tasa de aneyaculación por no ser comparable con el resto de las series.

Podemos afirmar, que la cirugía de masa residual retroperitoneal parece tener, en manos expertas, una tasa aceptable de complicaciones, siendo superiores en casos de masas numerosas, de gran tamaño, en caso de TGS.

5.3 Análisis conjunto de las variables.

El análisis global de los factores que pueden predecir la presencia de fibronecrosis en las masas residuales postquimioterapia, es de gran importancia para poder responder a la pregunta de si es posible evitar la cirugía retroperitoneal en los pacientes con elevada probabilidad de tener fibronecrosis. De hecho todos los estudios publicados hasta ahora han valorado el conjunto de posibles predictores clínicos, patológicos y radiológicos de forma global. Nosotros, también quisimos evaluar el poder predictivo del conjunto de variables estudiadas aplicando un modelo de regresión logística donde incluimos todas las variables analizadas y, posteriormente sólo aquellas que resultaron estadísticamente significativas en los estudios univariantes previos.

Los resultados observados en nuestra serie pusieron de manifiesto que solamente la variable reducción volumétrica superior al 90% y la ausencia de elementos de teratoma en el tumor primario fueron factores predictivos independientes de fibronecrosis. El resto de variables no parecieron aportar información predictiva independiente. Tras valorar los resultados obtenidos vemos que determinados parámetros clínicos como la ausencia de teratoma en el tumor primario y la magnitud en la reducción de las masas tras la quimioterapia podrían predecir la presencia de fibronecrosis en las masas. En nuestra serie, no se han podido confirmar los resultados de *Fossa y cols.* del Norwegian Radium Hospital de Oslo ¹⁴⁷ y *Steyeberg y cols.* ¹¹⁹⁻¹²⁰⁻¹²¹ en los que la normalización de los niveles de AFP y β -HCG pre quimioterapia fue un factor predictivo de fibronecrosis en las masas.

Toner y cols. Del Memorial Sloan-Ketterin ¹³⁷ concluyeron en un estudio que agrupaba a 185 pacientes, que el porcentaje de reducción de las masas junto con la normalización de marcadores tumorales durante la quimioterapia

constituían los factores más importantes para predecir la presencia de fibronecrosis en las masas. El problema es que no pudieron identificar factores predictivos para cáncer y/o teratoma. Además en masas residuales pequeñas no encontraron parámetros clínicos, radiológicos y/o patológico predictivos fiables, concluyendo por tanto que la cirugía sería necesaria en la mayoría de casos pudiendo omitirse sólo en pacientes con masas < 3cm y en los que existe una normalización de marcadores tumorales.

Donohue y cols y posteriormente *Debono y cols.* tras realizar un análisis multivariante, confirman que aquellos pacientes que experimentan reducciones globales superiores o iguales al 90% en el volumen de las masas y en ausencia de teratoma en el tumor primario, serían los candidatos potenciales para evitar la cirugía retroperitoneal. Sin embargo tras evaluar los pacientes en que la enfermedad evolucionó, dudan de la posibilidad de que la cirugía hubiera variado la evolución clínica de éstos pacientes. Por tanto concluyen en la necesidad de un tratamiento individualizado ¹⁰¹⁻¹¹⁶⁻¹²⁰.

En los últimos años han aparecido varios estudios en los que se analizan las diferentes políticas en la selección de candidatos a realizar la cirugía retroperitoneal ^{122- 125}. En ningún caso se consigue una perfecta selección en los candidatos a tratar y además, conlleva un riesgo de al menos un 5% en la no selección que presentan masas residuales con tumor viable.

Partiendo del criterio que aplican la mayoría de los grupos, que es no intervenir aquellas masas residuales inferiores a 10 mm y sabiendo que en un 25% de casos, las masas contendrán teratoma y en un 5% tumor viable, el objetivo de las políticas alternativas debería ser el mejorar la capacidad predictiva sin incrementar el número de pacientes sobretratados la cirugía. Éste ha sido también un objetivo de nuestro estudio. Por tanto, sería fundamental obtener información adicional, además de las diferencias de tamaño en la masa residual,

con el objetivo de conseguir aumentar la capacidad predictiva global. La presencia de fibronecrosis es el elemento histológico con mejor capacidad para ser detectado en las masas a través de diferentes predictores. Steyeberg y cols incluyen en su modelo seis predictores potenciales de fibronecrosis, si bien cuando analizamos en profundidad dicho modelo vemos que tiene una serie de inconvenientes. En primer lugar vemos que, a pesar de que dicho modelo parece aumentar la capacidad predictiva global, en realidad está todavía lejos de ser un modelo idóneo y no es capaz de distinguir con suficiente fiabilidad entre pacientes con fibronecrosis en las masas residuales y los que presentan tumor viable.

Los predictores basados en las variaciones de características radiológicas en las masas evaluadas mediante la tomografía axial tampoco han mostrado, al igual que en nuestro estudio, una capacidad predictiva con significación estadística suficiente tanto en los estudios univariantes como en los multivariantes. La Tomografía por emisión de positrones (PET) podría ser útil en la distinción entre fibronecrosis versus cáncer y/o teratoma en los TGS según algunos estudios preliminares como los de Cremerius ⁷⁴ y De Santis y cols. ⁷⁵, aunque por el momento se precisan más estudios prospectivos para poder afirmarlo. En nuestro país, el grupo de Berian y cols. en la Clínica Universitaria de Navarra están trabajando en éste campo aunque por el momento no han observado resultados concluyentes.

Otro de los problemas que plantean los modelos predictivos desarrollados hasta ahora ¹¹⁹⁻¹²⁰⁻¹²¹⁻¹²²⁻¹²³⁻¹²⁴⁻¹²⁵ es que en su mayoría permiten obtener probabilidades de predicción a partir de puntos de corte de difícil aplicación real y por ello hacen difícil la toma de decisiones respecto a la cirugía de la resección. Por tanto, para tomar una decisión respecto a la realización de la cirugía retroperitoneal han de definirse diferentes puntos de corte a partir de probabilidades estimadas de necrosis y/o cáncer elevadas, lo cual complica la posible aplicación del modelo predictivo. A pesar de estos problemas, la mayoría

de autores afirman que sería posible reducir el riesgo de teratoma y/o tumor viable en las masas que no son resecadas, a través de una mayor información y el aumento del número de predictores y aplicando puntos de corte más rigurosos para la determinación de la probabilidad de cáncer. Por todo ello, los modelos predictivos que consideran un mayor número de predictores y en especial aquellos predictores en relación a las variaciones del volumen de las masas residuales, podrían identificar mejor los pacientes que presentarán fibronecrosis en las masas.

En resumen, en nuestra serie, probablemente por el bajo número de casos, sólo hemos podido identificar dos factores predictivos independientes de fibronecrosis en las masas residuales postquimioterapia: la ausencia de teratoma en el tumor primario y la reducción de volumen de las masas tras la quimioterapia igual o superior al 90%. No ha sido posible establecer relaciones estadísticamente significativas con el resto de variables. Si valoramos el comportamiento del modelo en nuestros pacientes y en el contexto óptimo (presencia de ambos predictores) observamos que la capacidad de detectar fibronecrosis en las masas ocurriría en sólo un 26,6%. En cambio la capacidad para no detectar fibronecrosis en los casos en los que no se cumple el modelo predictivo supera el 94% de casos.

Todo ello nos permite concluir que el tratamiento de los diferentes pacientes ha de individualizarse puesto que no poseemos suficiente información predictiva para evitar la cirugía retroperitoneal en el subgrupo de pacientes analizados. Además desconocemos las consecuencias a corto y largo plazo de no resecar las masas residuales de los pacientes en los que se prevé fibronecrosis y que finalmente no la tienen. Probablemente si tienen teratoma, el seguimiento estrecho permita intervenir a tiempo a estos pacientes, en cambio si tienen cáncer probablemente su extirpación precoz nos permita un mejor control de la enfermedad.

En vista de nuestros resultados, hemos contribuido afirmar que las diferencias de volumen importantes en la evolución de las masas y la ausencia de teratoma en el tumor primario representan factores que deberían incorporarse en el desarrollo de nuevos modelos predictivos en TGNS a pesar que hoy por hoy no disponemos de datos fiables que nos permitan omitir la cirugía retroperitoneal en nuestros pacientes. Por tanto, un mayor número de pacientes y futuros estudios serán necesarios para responder a esta cuestión.