

REGISTRO CENTRAL Y ESTUDIO MULTICENTRICO DE TUMORES DE TESTICULO DE LA UNIVERSIDAD DE BONN (RFA)

Dr. Fischberg, J. C. - Dr. Weisbach, L.*

Estudios multicéntricos

Definición: es un estudio clínico controlado que se realiza en diferentes hospitales bajo una dirección única y un protocolo unificado, con el objetivo de determinar la efectividad o no de lo que está probando.

Existen tres motivos fundamentales para los estudios multicéntricos:

a) *El número de casos.* Es poco probable sumar grupos de varios cientos de pacientes con una patología definida en un solo Servicio. Una gran casuística es imprescindible para probar la efectividad de determinado método terapéutico.

b) *Desarrollo, rapidez.* El tiempo en que se puede llegar a un resultado. Si se trabaja con cuatro Servicios, se puede esperar, en principio, reunir el número de casos necesarios en $\frac{1}{4}$ del tiempo en cooperación a un estudio monocéntrico. Un tiempo corto del estudio no es solamente necesario, porque hoy en día todos preferimos tenerlo solucionado ayer y no podemos esperar. En largos períodos de tiempo de un estudio monocéntrico, varían fundamentalmente las condiciones del estudio. Los objetivos y los métodos se modifican con el correr de los años tan radicalmente, que los estudios monocéntricos fijados a largo plazo encuentran siempre dificultades para la valoración de los datos.

Al lado del número absoluto de casos es también la velocidad, el tiempo, un argumento muy importante a favor de los estudios multicéntricos.

c) *La amplitud de la generalización.* En diversos centros hospitalarios distribuidos en diferentes provincias o países se esperará una mayor variabilidad de pacientes. Cuando en un estudio multicéntrico las tendencias tienen una misma dirección, se tendrá una muy buena base para la generalización.

Resumiendo

Los estudios multicéntricos implican una exactitud indispensable para probar la efectividad de diferentes métodos. Son la única posibilidad de responder con criterio preguntas importantes, y en ciertos casos abren nuevos interrogantes que son muy útiles para el desarrollo científico.

Para combatir con éxito el cáncer son necesarios estudios prospectivos con elaboración central de datos.

De 1 a 2 % de todos los tumores masculinos y 12 % de los tumores urológicos son tumores de testículo. En hombres jóvenes entre 20 y 40 años son los tumores frecuentes. Debido al relativamente reducido número de casos de cada Servicio Urológico es difícil efectuar una valoración sobre epidemiología diagnóstica, y una terapéutica óptima. A esto se agrega la dificultad de comparación en razón a las diferentes clasificaciones histológicas y estadios.

Por estos motivos se ha creado el registro y estudio multicéntrico de tumores de testículo, con el objetivo de que con el trabajo combinado de diversos hospitales de las regiones de habla alemana, poder valorar los factores de riesgo, diagnóstico, terapéutica y pronóstico de dichos tumores.

Método de trabajo

Se realiza una clasificación anatomopatológica unitaria en el Instituto de Patología de la Universidad de Bonn (Centro de Referencia), coordinación y control de los datos clínicos y patológicos en la Cátedra de Urología y una programación, acumulación y evaluación de los datos en el Instituto de Medicina Estadística.

Para la determinación del estadio se utiliza el TNM. La UICC determinó en 1974 que si el escroto fue previamente operado, los ganglios inguinales pertenecen a los regionales.

En los formularios se tomará nota del AFP y BACG y el valor normal de dicho laboratorio. Si se determina un aumento del AFP y el primer diagnóstico del patólogo es de "seminoma", el preparado deberá ser revisado totalmente, pues en este caso se trata con seguridad de un tumor mixto con partes teratomatosas.

Por lo menos dos preparados representativos deberán ser enviados al Instituto de Patología (Centro de Referencia) para efectuar la triple clasificación.

El estudio consta de dos partes: 1) el diagnóstico histológico unificado (el registro propiamente dicho), y 2) la correlación con la historia clínica, datos semiológicos y evolución (estudio multicéntrico).

Presentaremos un primer informe de este tipo de estudio multicéntrico que funciona desde setiembre de 1976 hasta el 31 de agosto de 1981. Actualmente trabajan 46 Servicios Urológicos (37 de la República Federal Alemana y 9 de Austria) y 38 Institutos de Patología (32 de la República Federal Alemana y 6 de Austria).

Objetivos

1. Del Registro

a) La clasificación histológica debe, en interés a un lenguaje común, seguir las recomendaciones de la UICC.

La clasificación de 1.274 pacientes confirma las informaciones de Pugh de que se encuentran 10 % de tumores no germinales.

La proporción de seminomas fue, también en coincidencia con Pugh, de 42 %.

La clasificación histológica de los tumores de testículo no fue llevada hasta ahora, lamentablemente, en forma unitaria. Una comparación de los datos de los diferentes autores es por ello muy difícil o prácticamente imposible. La clasificación simultánea (muy laboriosa, por cierto) según Dixon y Moore, Collin y Pugh y la WHO, hecha por los patólogos del Registro, facilitará en un futuro la comparación de nuestro material con el de otros grupos y países.

b) La doble confirmación del diagnóstico (por el patólogo del lugar más el del centro de referencia) es, para todos los participantes del estudio y para el paciente, de gran utilidad.

Debido a la gran variabilidad de los tumores de testículo y las variaciones dentro de una misma clasificación, tendrá el patólogo del lugar más dificultades con el exacto diagnóstico cuanto más infrecuente sea el tumor a diagnosticar. En varios casos tuvo que modificarse el diagnóstico primario. Variantes estructurales de seminoma fueron interpretadas como carcinoma embrionario, así fue que a 9 pacientes bajo el diagnóstico de "tumor mixto" les fue efectuada una linfadenectomía a pesar de que hubiera bastado una radioterapia.

c) *Correlación del estadio T y P.* La comparación de estadio T y P señala una concordancia solamente en un 65 % de los casos. En 20 % de los tumores encuentran los patólogos una mayor extensión del tumor.

¿En qué grado tienen tamaño y extensión del tumor influencia sobre la MTTs y pronóstico? Según Pugh, existe una directa correlación en los tumores no seminomatosos entre el estadio P y grado de MTTs. Para los seminomas refiere Pugh que el estadio P no encierra ningún factor de pronóstico.

* Dr. Fischberg, J. C.: Klinikum Barmen Urologische Klinik, Heusnerstrasse 40, 5600 Wuppertal 2 - Alemania.
Prof. Dr. Weisbach, L.: Urologische Universität Klinik, 5300 Bonn - Venusberg - Alemania.

Nosotros encontramos en los tumores no seminomatosos en los estadios tempranos P1-P2 el mismo porcentaje de presencia o ausencia de MTTs. En estadios más avanzados se encuentra un mayor número de MTTs (75 %).

Los seminomas llevan en el estadio P1 solamente el 20 % de MTTs. A partir del estadio P2 es la presencia o ausencia de MTTs igual de frecuente.

Objetivos

2. Del estudio multicéntrico

a) Está de más resaltar la importancia de una gran casuística para la valoración de datos profilácticos, diagnósticos, terapéuticos y pronósticos.

Nosotros partimos de la base de que una mejor "conciencia de salud" entre la población acorta el período de tiempo entre la aparición de los primeros síntomas y la consulta.

Para los tumores de testículo refiere Pugh, en los años 1958-64, una duración de menos de 3 meses solamente en 40 % de los casos. En nuestros datos representa esta parte de los pacientes el 65 %. Existe una clara correlación entre el estadio del tumor y el tiempo de duración entre la aparición de los síntomas y la consulta.

Es por esto que con medidas de educación sanitaria puede mejorarse el diagnóstico precoz y por ende la evolución y pronóstico.

b) Otro de los objetivos del registro es el de determinar la correlación entre traumatismo y tumores de testículo, tema de gran importancia en peritajes médicos. Un 8 % de los pacientes informa en su historia clínica de un traumatismo de testículo.

La opinión expresada en la literatura mundial de que el traumatismo solamente despierta la atención sobre un tumor preexistente es totalmente confirmada por nuestro estudio.

c) Inflamación. Un 7 % de los pacientes informa antes de la aparición del tumor de haber padecido una inflamación en el mismo año de la semicastastración. Se puede presumir en estos casos que la inflamación sería el primer síntoma del tumor. Otro síntoma interesante fueron las atrofas posinflamatorias. La pregunta de si la atrofia del testículo produce un aumento del riesgo de tumor está hasta hoy sin contestar.

d) *Maldescensus testis*. La criptorquidia es un factor de riesgo para el desarrollo del tumor de testículo. En nuestra casuística, 7 % de los tumores (74 de 1.063) se desarrollaron en criptorquidias testiculares.

El tumor se desarrolló con la misma frecuencia tanto homo como contralateral.

Nosotros no pudimos confirmar la preferencia del desarrollo de tumores seminomatosos en testículos mal descendidos.

Según el resumen de la literatura mundial de Kleintach se desarrollan 10 % de los tumores (N=24.822) en testículos distópicos no tratados. En nuestros datos encontramos sólo un 4 % de los tumores en testículos ectópicos no tratados o insuficientemente tratados.

La causa de esta discrepancia habría que buscarla en el aumento de número de pacientes que se someten precozmente al tratamiento de una criptorquidia testicular.

Calidad del diagnóstico clínico del N-estadio

Sobre la calidad del N-estadio que se diagnostica siguiendo las recomendaciones de la UICC nos informa lo siguiente:

Entre los ganglios linfáticos aortales existió una concordancia entre los estadios-P y T de 75 %. Para la región iliaca hubo una concordancia de 87 %. Nuestros falsos positivos suman, según la región, entre 9 y 19 %. Los falsos negativos, según la región, entre 2-11 %. Ya que la proporción de los hallazgos positivos varía enormemente según la región (94 de 275) en paraortal derecho y (18 de 252) en iliacaal derecho, utilizamos la *especificidad*, que es la facultad de reconocer ganglios no patológicos como tales, y la *sensibilidad*, que es la facultad de reconocer ganglios patológicos como tales.

Un método es más *específico* cuanto más reducida es la cuota de falsos positivos para personas sanas. Y un método es más *sensible* cuanto más reducida es la cuota de falsos negativos para personas enfermas; por estas razones es que utilizamos estos dos parámetros, *especificidad* y *sensibilidad* para el control de calidad del diagnóstico del estadio-N.

En la literatura fue hasta ahora habitual referir la proporción de falsos positivos y falsos negativos al número total de casos. En nuestra casuística encontramos 3 % de falsos positivos en iliacaal derecha y 11 % de falsos positivos en aortal derecha. Esto puede llevar a la falsa conclusión que el diagnóstico del estadio-N en iliacaal derecho es más fidedigno. Pero resulta que son diagnosticados solamente 50 % de nódulos positivos en dicha región (*sensibilidad* 0,50) mientras que aortal derecha son diagnosticados $\frac{2}{3}$ de los ganglios positivos (*sensibilidad* 0,72). Es por lo dicho que pregonamos estos dos parámetros en el diagnóstico del estadio-N.

Como se puede colegir de esta tabla, el diagnóstico del estadio-N, tanto en su especificidad como sensibilidad, es insuficiente. Es por eso que estamos fomentando (y valorando en estos momentos) otros métodos diagnósticos como la tomografía computada y la somografía.

Ganglios patológicos y MTTs a distancia

La valoración de la frecuencia de las MTTs muestra que la mitad de los tumores estaban limitados al testículo. En 40 % de los casos fue diagnosticada una MTTs en los ganglios linfáticos y en 10 % una MTTs a distancia.

Ya que 50 % de los pacientes en el momento del diagnóstico ya presentaba una MTTs y que existe una clara correlación entre la duración de los síntomas hasta la primera consulta y frecuencia de la MTTs, deberán realizarse campañas de información dirigidas a los sectores de la población que son atacados por estos tumores. Esto implica una divulgación entre los padres y alumnos en los Servicios de Sanidad Escolar, en las revisiones para el servicio militar, así como información e instrucciones para la autorrevisión de los hombres en edad de riesgo.

En este primer informe hemos valorado solamente alguno de los datos compilados en este estudio. Cuando se computen los datos al final de los 5 años del estudio, podremos informar sobre la efectividad de los diferentes métodos terapéuticos. Esta exposición se hará sobre la valoración de más de 1.500 casos con una clasificación y un estadio unitarios perfectamente controlados y evaluados.