

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN AGUSTÍN DE AREQUIPA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**UNIDAD ACADÉMICA DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**



**“FACTORES HISTOLÓGICOS Y CLÍNICOS ASOCIADOS A RECIDIVAS  
EN NEOPLASIAS GERMINALES TESTICULARES - HOSPITAL  
NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO - ESSALUD.  
AREQUIPA. 2014 - 2017.”**

**AUTOR: Angel José Mayta Miranda.**

**Para obtener el Título Profesional de  
Segunda Especialidad en: Anatomía  
Patológica**

**TUTOR: Dr. Telly Paul Carrión Casilla.**

**AREQUIPA – PERÚ**

**2016**

## 1 JUSTIFICACIÓN

El cáncer primario de testículo es una neoplasia sólida rara, que da cuenta del 2% y 10% de todos los cánceres malignos masculinos y del sistema genitourinario masculino, respectivamente. Las neoplasias germinales constituyen el grupo mayoritario, con aproximadamente el 95%. Siendo la enfermedad maligna más común en varones entre 20-40 años, es la tercera causa de muerte en varones de este grupo (1). Así mismo, constituye un claro ejemplo de enfermedad oncológica curable gracias a la introducción, durante la década de los setenta, de pautas de quimioterapia modernas basadas en el cisplatino. (3).

Sin embargo, el 10-30% de los pacientes sufrirá una recidiva tras el tratamiento inicial. Estas suelen ocurrir en los dos primeros años siguientes al tratamiento, y en su mayoría se resuelven con terapia de rescate (4, 45). No existiendo datos en nuestro medio sobre la prevalencia de recidivas.

En USA cada año se presentan 9,000 casos nuevos asociados a 350-400 muertes anuales (2).

En el Perú, los jóvenes afectados de cáncer testicular, tienen una historia larga de enfermedad, acudiendo a la consulta cuando la enfermedad ya ha hecho metástasis (6,40). La incidencia de cáncer de testículo en nuestro país es: 1,1 casos nuevos x 100 000 varones, la mortalidad: 0,6 x 100 000 varones y la prevalencia a 5 años: 1,9% (41,42).

En cuanto al problema del cáncer en general para Arequipa, el Registro de cáncer poblacional (28), informa que en el periodo del 2002 al 2003, se

diagnosticaron 2140 casos nuevos de cáncer, de los cuales el 37.2% fueron hombres. En el mismo reporte, el grupo de 15 a 34 años de edad, presenta el 8.2% del total de los casos diagnosticados; y donde el cáncer de testículo representa el primer lugar en incidencia entre el grupo etáreo de 25 a 35 años. Ocupando el primer lugar de mortalidad en el grupo etáreo comprendido entre los 25 a 35 años.

La posibilidad de curación de los cánceres testiculares, junto a su tendencia a afectar a los adultos jóvenes puede hacer que los pacientes vivan sin enfermedad durante muchos años una vez terminados el tratamiento inicial (3, 36,37).

Por estas razones es pertinente realizar el estudio de factores histológicos y clínicos asociados a recidivas en los pacientes diagnosticados de tumores de neoplasias germinales testiculares diagnosticados en el Hospital Base Carlos Alberto Seguí Escobedo – EsSalud, de Arequipa desde el 1ero de julio del 2014 al 30 de junio del 2017.

### **ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS.**

Warde y colaboradores (46), identificaron un tamaño de tumor primario > 4 cm y la invasión de rete testis como factores pronósticos significativos de recidivas en hombres con seminoma estadio I tratados con vigilancia estricta, guardando éste dato concordancia con las características reconocidas para recidivas por la Asociación Europea de Urología en su última revisión del 2015 (47).

Fossa y colaboradores (48) en un estudio de 102 hombres con tumores No-seminoma estadio I, 22 de ellos experimentaron recidiva dentro del año después de la orquiectomía (con mediana de 5 meses). En éste grupo la invasión linfovascular fue identificada como el factor de riesgo más significativo predictor de recidiva ( $p=0.0007$ ).

Alexandre y colaboradores (49) en su evaluación de 88 especímenes de tumores no-seminoma en estadio I, el análisis multivariable mostró que 23 de éstos presentaron invasión vascular y los pacientes presentaban alto riesgo de recidiva de tumor primario (61%, 95% CI 55-67%).

Atsu y colaboradores (50), en su estudio que siguió 132 pacientes entre 1978 y el 2000, la tasa de recaída fue de 24% y todas ocurrieron antes de los 23 meses. La presencia de invasión linfovascular tumor del saco vitelino y carcinoma embrionario fueron examinados como factores de riesgo para recidiva en todos los especímenes. El estudio concluyó que la presencia de componente de carcinoma embrionario fue el único factor de riesgo significativo que determinaría la recidiva de la enfermedad.

No existen antecedentes locales o nacionales que estudien la asociación de las características histológicas y clínicas como factores pronósticos para recidiva en las neoplasias testiculares.

## **2 MARCO TEÓRICO**

### **2.1 CÁNCER TESTICULAR.**

#### **2.1.1 Generalidades**

Bajo la denominación común de “cáncer testicular” se engloba un conjunto amplio de neoplasias malignas originadas a partir de las diversas estructuras testiculares, dentro de las cuales, las neoplasias germinales constituyen el grupo mayoritario, con aproximadamente el 95% (38-39).

Definimos los tumores germinales testiculares (TGT) como aquellos procesos neoplásicos originados de las células del epitelio germinal de la gónada masculina.

Se originan por tanto, de las células germinales del epitelio del túbulo seminífero, capaces de originar la vida. Se excluyen de la definición aquellos tumores originados en el intersticio tubular, células tubulares no germinales (células de Sertoli) o de estructuras adyacentes como el epidídimo, rete testis u otras estructuras para-testiculares (tumores testiculares no germinales y tumores para-testiculares).

Los tumores germinales testiculares, constituye un grupo de neoplasias poco frecuentes constituyendo entre el 0,5-2% del total de tumores que afectan al varón, según diferentes estudios (3, 38, 39). La importancia de estos tumores radica principalmente en su distribución por edad, siendo la enfermedad

maligna más común en varones entre 20-40 años, y la tercera causa de muerte en varones de este grupo (1). Por tanto, dicha enfermedad neoplásica adquiere una connotación especial en tanto que irrumpe en un periodo de máxima actividad, tanto física como intelectual y laboral. Así mismo, constituye un claro ejemplo de enfermedad oncológica curable gracias a la introducción, durante la década de los setenta, de pautas de quimioterapia moderna basadas en el cisplatino (3).

Son los tumores sólidos más frecuentes en varones de 15 a 35 años. Existen tres picos de incidencia: en la infancia, de los 25 a los 40 años y a los 60 años (38).

La incidencia mundial se ha duplicado en los últimos cuarenta años y varía de acuerdo con el área geográfica, siendo alta en Escandinavia, Alemania y Nueva Zelanda, intermedia en los Estados Unidos, y baja en Asia y África (5).

La supervivencia global estimada de los pacientes ha ido aumentando progresivamente a lo largo de los años, desde cifras iniciales del 62% a los 5 años en la década de los 50, a la actualidad en que se consiguen supervivencias globales en torno al 90% incluso en los estadios más avanzados. Todo ello gracias al abordaje multidisciplinario en centros que acumulan experiencia y que permiten aplicar de forma precoz protocolos de tratamiento quimioterápico altamente eficaces y con baja toxicidad,

abordajes quirúrgicos complejos y el desarrollo de nuevas líneas de investigación básica y clínica. (38,20)

Sin embargo, el 10-30% de los pacientes sufrirá una recidiva tras el tratamiento inicial. Estas suelen ocurrir en los dos primeros años siguientes al tratamiento, y en su mayoría se resuelven con terapia de rescate (45).

Los Tumores de células germinales (TCG) extragonadales son originados a partir de células con migración anormal durante el desarrollo embrionario. Son mucho más frecuentes en hombres (90% del total).

La localización mediastinal es muy rara: son del 2% al 5% de todos los tumores germinales y del 50% al 70% de todos los TCG extragonadales. Aparecen en la tercera década de la vida, principalmente en mediastino antero-superior, y en esta zona corresponden al 12% de todas las neoplasias. (4)

Con menos frecuencia, los TCG se localizan en retroperitoneo, aunque lo más probable al encontrar un TCG en ésta área es que sea diseminación temprana de un primario testicular. Los TCG del sistema nervioso central (SNC) son el 2% de las neoplasias intracraneanas que surgen antes de los 20 años; aparecen a menudo en niños con una edad promedio de 12 años, aunque en algunos países como Japón aparecen alrededor de los 15 años. Las localizaciones predominantes son la región pineal (51%) y la supraselar (30%), y otras localizaciones son la región ganglio basal y el hipotálamo. (4)

Otros sitios raros, donde se pueden encontrar TCG extragonadales son sacro, tiroides, senos paranasales y tejidos blandos de cabeza y cuello. (1)

Los TCG se observan principalmente en hombres de raza blanca; son mucho más raros en la población negra, con una proporción aproximada de 5:1. (5)

Se ha encontrado una relación familiar importante, con aumento en la aparición de estas neoplasias entre hermanos. (4,5)

Aunque su causa es desconocida, se han propuesto teorías sobre influencias hormonales en las células germinales primordiales, pero lo que parece más claro son las alteraciones genéticas vistas en estos individuos. Incluida la sobre-expresión del gen bcl-2, que se pensaba era característica de los linfomas no Hodgkin, encontrándola, en los TCG testiculares, hasta en un 58%, haciendo estas neoplasias más agresivas. (29)

Las mutaciones en los receptores de la gonadotropina coriónica y de la hormona luteinizante en un tejido atrófico de epitelio germinal contribuyen al desarrollo de los TCG. Se han encontrado también defectos congénitos del desarrollo, que predisponen a la aparición de estas neoplasias. (4)

La incidencia de TCG testiculares es mayor en los pacientes con criptorquidia, apareciendo neoplasias en estos testículos con un riesgo relativo de entre un 2,5% y un 14%. Este riesgo es mayor en los testículos abdominales que en los inguinales, y con la corrección quirúrgica (orquidopexia) antes de la pubertad esta incidencia disminuye. Aproximadamente 1 de cada 10 pacientes que desarrollan TCG testiculares tiene historia de criptorquidia previa.(1)



El carcinoma in situ o neoplasia germinal intratubular es identificada hasta en un 5% en el testículo contralateral; en los pacientes con TCG, el riesgo de desarrollar una neoplasia testicular contralateral luego de un TCG testicular se eleva entre 500 y 1.000 veces. (4)

Actualmente, el carcinoma in situ de testículo es reconocido como la lesión precursora del carcinoma invasor.

La exposición a dietilestilbestrol se ha relacionado, en algunos casos, con un incremento en la aparición de TCG testicular en hijos de madres expuestas, pero ningún estudio ha podido comprobarlo. (4,5)

En el síndrome de Klinefelter, que se caracteriza por atrofia testicular, ausencia de espermatogénesis, ginecomastia y hábito eunucoide, con un cariotipo 47 XXY, hay un aumento de la incidencia de TCG, principalmente de localización mediastinal (4) y asociados a neoplasias hematológicas, aunque se han descrito también en otras localizaciones.

El trauma testicular también ha sido sugerido como causa de TCG testiculares, así como la orquitis viral, pero hasta ahora no se ha logrado comprobar esta asociación. (1)

### **2.1.2 CLÍNICA: (38)**

La presentación clínica de los tumores germinales es variable en función del origen del tumor primario. Los tumores que se originan en el testículo suelen debutar con la aparición de masa palpable a nivel escrotal hasta en un 85% de casos. En su mayoría se trata de masas indoloras de aparición más o menos insidiosa constituyendo el principal motivo de consulta de los

pacientes.

Ocasionalmente el diagnóstico se establece a partir de sintomatología extraescrotal derivada de la afectación metastásica retroperitoneal o a nivel visceral (tos persistente, lumbalgia, dolor abdominal o hemoptisis, etc.) (38).

Ante la sospecha de tumor germinal testicular o extragonadal, es prioritaria la realización de una correcta y completa exploración física del paciente. En caso de masas testiculares, es indispensable descartar otras causas de crecimiento intraescrotal. Junto con una correcta exploración física, exploraciones complementarias como la ecografía escrotal nos van a permitir, con una alta fiabilidad, un diagnóstico correcto.

### **2.1.3 HISTOPATOLOGÍA: (3-5, 38,39)**

#### **2.1.3.1 Tumores germinales testiculares tipo seminoma (TGS).**

Constituye el tipo histológico más frecuente. Afecta a varones entre los 20 y 40 años de edad principalmente. Macroscópicamente se caracteriza por ser una tumoración bien delimitada única o múltiple, no encapsulada y que comprime el parénquima testicular adyacente. Al corte su aspecto es multilocular de coloración amarillo-grisácea y con poca tendencia a la necrosis ni a la hemorragia.

El patrón microscópico más característico es el denominado "Seminoma clásico" caracterizado por la existencia de lóbulos con una proliferación de células de aspecto homogéneo con citoplasma amplio y claro. El estroma

tumoral presenta finos tractos conectivos que delimitan lóbulos. En dichos tractos se concentra un infiltrado de linfocitos T y células plasmáticas .

Una variedad discutida actualmente es el llamado “Seminoma anaplásico”, denominado así por la presencia de más de tres mitosis por 10 campos consecutivos de gran aumento (Mostofi). (38)

Una característica muy frecuente en el seminoma, consiste en la extensión microscópica de las células tumorales entre los túbulos seminíferos (“crecimiento intratubular”). Dicho crecimiento no debe confundirse con el carcinoma “In situ” o *Neoplasia intratubular de células germinales (NITCG)*, el cual es también un frecuente hallazgo adyacente al tumor en muchos casos.

Otras variantes morfológicas son el llamado seminoma cribiforme, el esclerosante y el tubular. Dichas variedades son tan sólo variedades morfológicas sin diferencias en cuanto a pronóstico.

Hasta un 15% de seminomas contienen células de sincitiotrofoblasto que no deberían ser confundidas con elementos propios de coriocarcinoma. Éstas células, son capaces de sintetizar  $\beta$ -HCG pudiendo dar lugar a elevaciones, generalmente poco importantes de dicho marcador en suero. Se desconoce el significado clínico de las células sincitiotrofoblásticas del seminoma.

Finalmente el seminoma espermatocítico, se trata de una neoplasia diferenciada respecto al seminoma clásico. Se caracteriza por la presencia de tres tipos celulares diferenciados: células pequeñas con una morfología similar a linfocitos, células de tamaño intermedio con un núcleo

que contiene estructuras filamentosas y que se asemejan espermatozoides, y células gigantes ocasionalmente polinucleadas. Se trata de un tumor de origen incierto que suele aparecer, en edades avanzadas. La orquiectomía suele ser el único tratamiento curativo dado la rareza en el desarrollo de metástasis.

### **2.1.3.2 Tumores germinales testiculares tipo no seminoma (TGNS).**

#### **2.1.3.2.1 Carcinoma embrionario. (CE)**

Podemos hallar formas puras (<3%) muy poco frecuentes, o bien combinado con otras variedades histológicas (44% de casos). La edad de aparición del carcinoma embrionario suele ser menor que la variedad seminoma con una incidencia máxima entre los 15-30 años.

Se trata de un tumor compuesto por células embrionarias pleomórficas con núcleo vesicular, nucléolo prominente y abundante citoplasma. Dichas células son indiferenciadas pero a su vez totipotenciales, lo que se traduce en la capacidad para diferenciarse en componentes de las tres capas embrionarias así como derivados extraembrionarios como trofoblasto o tumor del seno endodérmico (YolkSac).

Macroscópicamente se presenta como una masa amarillenta de aspecto blando e irregular, de difícil delimitación respecto al parénquima testicular adyacente. Son frecuentes las áreas hemorrágicas y de necrosis.

Microscópicamente es muy característica la presencia de células con grados diversos de anaplasia con distribución irregular y cuyos límites

son irregulares y difusos a modo “pseudosincitial” adoptando una arquitectura sólida, pseudopapilar o incluso pseudoglandular.

#### **2.1.3.2.2 Tumor del Saco Vitelino (Yolk Sac tumor).**

También denominado bajo diferentes formas que van desde Tumor del Saco vitelino, Seno endodérmico, orquioblastoma, carcinoma embrionario infantil etc. Representa un 1,5% de los tumores de células germinales.

La variedad pura es frecuente en la infancia donde representa hasta un 75% de las formas histológicas. En el adulto es también relativamente frecuente entremezclado con otras variedades histológicas sobre todo con el carcinoma embrionario (hasta en un 45% de casos).

Macroscópicamente es indistinguible al carcinoma embrionario.

Microscópicamente sus células suelen estar aplanadas con diferentes tamaños nucleares desde núcleos grandes vesiculares con citoplasmas amplios hasta núcleos aplanados y excéntricos. Podemos distinguir diferentes patrones arquitecturales:

- Variedad reticular o microquística: las células presentan una vacuolización del citoplasma de contenido lipídico. Es el patrón más frecuente.
- Variedad sólida: las células se disponen en grupos sólidos. Ocasionalmente es de difícil diferenciación respecto al carcinoma embrionario.

- Variedad vesicular: se aprecian grandes formaciones quísticas revestidas de epitelio plano.

Así mismo se distinguen unos patrones de diferenciación característicos: diferenciación parietal, intestinal, hepatoide y la diferenciación mesenquimal.

El estudio histológico puede evidenciar la presencia de “cuerpos embrioides” o de “Schiller-Duval” que corresponde a mesénquima vascular central rodeado de epitelio endodérmico. Dichas estructuras son poco frecuentes pudiendo estar ausentes en determinados patrones. También es frecuente la presencia de acúmulos hialinos eosinófilos citoplasmáticos y extracelulares de difícil caracterización.

La forma de diferenciación parietal de saco vitelino no suele ser secretora de Alfa-fetoproteína (38) lo que explica que un tumor primario productor de dicho marcador en abundancia, al recidivar no lo exprese si lo hace en la forma de diferenciación parietal de saco vitelino.

#### **2.1.3.2.3 Coriocarcinoma.**

La variedad pura es muy rara representando tan sólo un 0,5% de las formas histológicas observadas. Suele encontrarse formando parte de otras formas histológicas hasta en un 15% de los casos de TGNS mixtos.

Se trata de una forma extremadamente agresiva y con tendencia a la diseminación a distancia (principalmente vía sanguínea) en etapas muy precoces de la enfermedad . Ocasionalmente se detecta por la

sintomatología clínica que ocasionan sus metástasis (hemorragia cerebral o hemoptisis en la afectación a distancia de SNC y pulmón respectivamente).

Macroscópicamente presenta un aspecto de tumoración de difícil delimitación y aspecto hemorrágico.

Microscópicamente su arquitectura suele recordar a la placenta observando espacios vasculares hemorrágicos alrededor de los cuales se disponen los elementos de citotrofoblasto, compuesto de células aisladas mononucleadas con atipias nucleares y citoplasma claro ligeramente granular, y elementos de sincitiotrofoblasto caracterizado por células multinucleadas con núcleos pequeños y citoplasma abundante con vacuolas. Para el diagnóstico de coriocarcinoma es indispensable dicho componente “bifásico” con el fin de diferenciarlo del componente de sincitiotrofoblasto que hayamos formando parte de otras neoplasias de células germinales.

Se caracteriza por expresión elevada de B -HCG sobre todo a nivel del sincitiotrofoblasto, pero también el células aisladas mononucleadas de citotrofoblasto en evolución hacia sincitiotrofoblasto (“trofoblasto intermedio”).

#### **2.1.3.2.4 Teratoma.**

Se trata de una variedad histológica caracterizada por estar originada de células con capacidad pluripotencial y por tanto formada por tejidos de las

tres hojas embrionarias (endodermo, mesodermo y ectodermo). Dichos tejidos no son habituales en el órgano de desarrollo de la neoplasia.

Las formas puras son más frecuentes en la edad pediátrica mientras que en el adulto es más frecuente hallarlo junto con otros tipos histológicos como el carcinoma embrionario (“teratocarcinoma”) o el seminoma.

Macroscópicamente presenta áreas sólidas rosadas o blanquecinas que suelen corresponder a áreas de cartílago o fibrosis, si bien también puede ser debido a áreas sólidas de otros tipos histológicos. Suelen presentar áreas quísticas que traducen la presencia de luces glandulares dilatadas.

Microscópicamente podemos observar estructuras histológicas de las tres líneas germinales. Del ectodermo podemos encontrar tejido nervioso, estructuras cutáneas así como anexos (pelo y glándulas sebáceas). Del mesodermo cartílago, hueso, tejido conectivo, muscular y adiposo. Finalmente podemos encontrar epitelio respiratorio o digestivo (glándulas) procedentes de la hoja embrionaria endodérmica: Ocasionalmente dichos tejidos llegan a formar verdaderas estructuras organizadas abortivas como dientes, glándula salivar, piel etc.).

Los tejidos histológicos suelen ser maduros (“teratoma maduro”) pero ocasionalmente encontramos tejidos embrionarios inmaduros como blastema renal, estroma celular atípico, neuroepitelio inmaduro, estroma con diferenciación rabdomioblástica etc., es el llamado “teratoma inmaduro”.

Si alguno de los componentes tienen características de malignidad hablamos de “teratoma maligno” o sarcoma”.



A pesar de su aspecto histológico benigno, el teratoma en el adulto es maligno encontrándose adultos afectados de teratomas puros testiculares con metástasis tanto de teratoma como no de teratoma. Así mismo se postula que los elementos no teratomatosos poseen capacidad de diferenciación hacia teratoma, y que las metástasis derivan de éstos elementos antes de su diferenciación.

#### **2.1.3.2.5 Neoplasia intratubular de células germinales no clasificada (NITCG).**

Azzopardi en 1961 y posteriormente Skakkebaek en la década de los setenta describen por primera vez la presencia de células atípicas germinales tapizando el interior de los túbulos seminíferos de los testículos de dos pacientes infértiles y que posteriormente desarrollaron un tumor invasor. A partir de dichas observaciones aumenta el interés por el estudio y el conocimiento del verdadero significado de los cambios morfológicos observados.

La presencia de células atípicas intratubulares se denominó inicialmente “carcinoma in situ” en referencia al carácter preneoplásico o preinvasor de dicha lesión si bien posteriormente se cambió su denominación a “Neoplasia intratubular de células germinales tipo no clasificada” (NITCG) dado que las células germinales no diferenciadas no tienen un origen epitelial.

La incidencia de NITCG es variable, así diferentes estudios estiman que dichos cambios morfológicos se encuentran en un 70-90% de casos en el parénquima testicular adyacente a los tumores testiculares de células germinales (a excepción del seminoma espermatocítico) principalmente en testículos post-puberales, y hasta en un 5-6% de las biopsias realizadas en los testes contralaterales de los afectos de tumores de células germinales. Según los datos disponibles un 50% de dichos pacientes progresaran a tumor invasor a los 5 años y casi el 100% lo padecerán a los 8 años.

Así mismo la NITCG se identifica en la biopsia de testículos “de riesgo” para el desarrollo de tumores germinales tales como testículos criptorquídicos (2-8%), testículos atróficos, testículos de pacientes infértiles y sobre todo en testículos contralaterales de pacientes afectos de un tumor testicular de células germinales

Los principales aspectos morfológicos que distinguen la NITCG son:

- Afectación de la totalidad de túbulo.
- Presencia de células redondeadas con citoplasma amplio y claro. Núcleos grandes con nucléolo prominente y ocasionalmente múltiples. Membranas celulares nítidas.
- Pérdida del epitelio germinal con desplazamiento de las células de Sertoli.

Estudios cromosómicos han demostrado:

- Presencia de proporciones elevadas de DNA aneuploide y tetraploide.

- Presencia del isocromosoma 12p (presente en células de seminoma y no seminomas).

Desde el punto de vista morfológico se ha de distinguir el NITCG de situaciones que pueden simularlo como:

- Bloqueo madurativo severo a nivel espermatogonia. Y Síndrome del Castillo (Sólo Sertoli).

El origen del NITCG no es del todo conocido pero se cree que dichas células probablemente se originarían a partir de la transformación maligna de gonocitos fetales durante las primeras semanas del desarrollo fetal, periodo extremadamente crítico en el desarrollo de la gónada masculina. Dada su elevada constancia en los tejidos testiculares adyacentes a los tumores germinales testiculares, se acepta que todos los tumores testiculares de células germinales del adulto tendrían como precursor común la NITCG. Dichas observaciones no parecen ser así en el caso de los tumores germinales testiculares del niño ni en el caso de los tumores germinales extragonadales. En todo caso todavía se desconoce los eventos oncogénicos intrínsecos implicados en la progresión de NITCG a cáncer.

Se ha observado la capacidad de dichas células de infiltrar e invadir progresivamente la pared tubular con esclerohialinosis tubular progresiva y posterior extensión al intersticio tubular e incluso de infiltrar la rete testis.

Hay que distinguir la NITCG del verdadero seminoma intratubular cuyas células tienden a producir la expansión gradual de los túbulos seminíferos

por células de seminoma al contrario que las células atípicas del NITCG que se localizan basalmente.

Dado que el NITCG por sí sólo no se manifiesta clínicamente (testes normales o con una consistencia ligeramente menor), el único método válido para su diagnóstico, en pacientes con riesgo elevado, es la práctica de una biopsia.

#### **2.1.4 BIOLOGIA MOLECULAR.**

##### **2.1.4.1 CAMBIOS CROMOSÓMICOS:**

Los estudios citogenéticos en los diversos tipos de los tumores germinales de testículo (TGT) coinciden en que los cromosomas que más frecuentemente están alterados son el 1 y el 12. Las anomalías correspondientes al cromosoma 1 son las deleciones- reordenamientos de su brazo corto (1p) o largo (1q), que se han relacionado con progresión en muchos tumores.

Sin embargo, la alteración citogenética más frecuentemente encontrada en los TGT corresponde al isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12 [i(12p)], detectada en más del 80% de los casos.(32, 33) Dicha alteración consiste en la ganancia de material genético mediante más copias del 12p o presencia de segmentos del 12p duplicados; dicha ganancia siempre se ha relacionado en genética con amplificación de genes relacionados con la patogenia tumoral; por ejemplo podría estar amplificado un oncogen

localizado en 12p, obien el relativo déficit de un gen supresor localizado en 12q.

El [i (12p)] también se ha detectado en el carcinoma in situ (CIS) testicular, reforzando la hipótesis del origen común de los TGT y la importancia de dicha alteración citogenética en la génesis de estos tumores. Los estudios realizados mediante FISH (*fluorescence in situ hybridization*) con sondas derivadas del cromosoma 12 han corroborado la presencia de esta mutación en prácticamente todos los TGT. Últimamente, la tecnología molecular ha permitido mediante técnicas de microdissección cromosómica crear sondas 12p y 12q utilizables sobre material parafinado y establecer patrones mediante la técnica de FISH (ej., 12pmultifocal) que podrían estar relacionados con el proceso metastático, aunque se necesitan estudios con mayor número de casos.

Además del [i (12p)], en un 20 % de los TGT se observa la deleción del brazo largo del cromosoma 12, quepodría estar relacionada con la pérdida de genes supresores.

En contra de las deleciones del cromosoma 1 (muy frecuentes en otros tumores), la deleción del 12q es bastanteespecífica de los TGT.

Otros cromosomas que pueden estar alterados en losTGT son el 6q, 9p, 11p, 1q, 22q y el Y. Alguna de estas alteraciones, como la rotura en 10p13, 7q11.2 y 12p11 a 13q se han observado más frecuentemente en las metástasis a distancia que en los primarios. Sin embargo, ninguna alteración

citogenética, incluidas las del cromosoma 12, se ha validado como marcadores clínicos útiles en los TGT.

#### **2.1.4.2 CAMBIOS MOLECULARES:**

##### **- Ploidía del ADN:**

Existen diversas técnicas moleculares que nos permiten conocer la fracción o número de células de un tumor que están en fase de síntesis de ADN; ello permite, según la relación con el número total de células de un tumor, intuir su agresividad. Existen varios trabajos que han utilizado la citometría de flujo para conocer si la ploidía del ADN del TGT puede servir como factor pronóstico, con resultados conflictivos. El índice de proliferación ha sido validado como factor pronóstico en tumores germinales de testículo no seminomatosos (TGTNS) estadio I para la presencia de metástasis ocultas y en los TGTNS metastáticos (34), aunque muchas veces estos datos ven anulados su poder pronóstico en los estudios multivariantes junto a otros factores pronósticos.

##### **- Oncogenes:**

Las alteraciones citogenéticas descritas previamente han estimulado la búsqueda de oncogenes relacionadas con las mismas. Las mutaciones de la familia *ras* son infrecuentes en TGT y sin valor clínico/pronóstico en los mismos.

La expresión de *hst-1* (que codifica un factor de crecimiento de fibroblastos), es negativa en tejido testicular benigno y en cambio se presenta en el 4 y 80

% de los tumores germinales de testículo seminomatoso (TGTS) y los TGTNS respectivamente (35, 36). Contrariamente, el proto-oncogén *c-kit*, localizado en 12q, y que codifica una proteína de superficie que actúa como un receptor para el factor de crecimiento tirosin-kinasa, se expresa mayoritariamente en los seminomas y en tejido testicular con espermatogénesis conservada, por lo que se ha sugerido que su pérdida pueda estar relacionada con la génesis de TGTNS. Así mismo, la pérdida de interacción de *c-kit* con su ligando, el SCF(*stemcell factor*) se ha relacionado con la de-diferenciación a TGTNS más agresivos como el carcinoma embrionario.

El estudio mediante inmunohistoquímica de la relación entre el oncogén *Bcl-2*, factor anti-apoptótico que si se sobreexpresa puede inhibir la apoptosis p53-dependiente, ha demostrado que la expresión de aquél es baja frente a la alta expresión de la p53, reforzando esta relación el mecanismo molecular que pueda explicar la alta quimiosensibilidad de los TGT. Respecto a esto último, también se ha apuntado que la disminución de la expresión en los TGT de la GST (proteína involucrada en la detoxificación de los quimioterápicos intracelulares) pueda ser otro factor que favorezca el efecto de dichos fármacos.

- **Genes supresores:**

Las deleciones mencionadas en los cromosomas 1 y 12 explican la posibilidad de albergar diversos genes supresores.

Además se ha objetivado en los TGT pérdidas de genes supresores como el RB1, DCC o el NME y deleciones de otras áreas cromosómicas que pueden albergar genes supresores (3p, 9p, 17p etc.). Las diferencias en número y tipo de pérdidas alélicas entre los diversos tipos de TGTNS se han argumentado para explicar genética y molecularmente el desarrollo y diferenciación de las diferentes estirpes tumorales.

Se ha observado que la pérdida de la expresión de ARNm del gen supresor DDC (*Deleted in Colon Carcinoma*), relacionado probablemente con la adhesividad celular, es más frecuente en los TGT no seminomatosos que en los seminomatosos, y a su vez más frecuente en aquellos TGT con metástasis a distancia. (37)

Al contrario que en prácticamente todos los otros tumores urológicos, el gen TP53, responsable de la p53 (proteína involucrada en el control del ciclo celular y la apoptosis), no se encuentra alterado en los estudios de secuenciación (en busca de mutaciones) realizados en los TGT ni tampoco en líneas celulares derivadas de los mismos, lo que apoya la hipótesis de que la alta respuesta de estos tumores a los quimioterápicos se deba a la integridad de la apoptosis controlada por p53. Esta idea del mantenimiento de la apoptosis como explicación de la quimiosensibilidad de los TGT se ve reforzada por el incremento de la ratio Bax/Bcl-2 (genes pro/antiapoptóticos respectivamente) en líneas celulares derivadas de TGT.

La expresión del gen del retinoblastoma por inmunohistoquímica se ha observado en los TGT bien diferenciados frente a su no detección en los



indiferenciados. Últimamente se ha estudiado la expresión de determinados genes que interactúan con el gen del retinoblastoma. La infraregulación de la quinasa dependiente de ciclina 2 (CDK2) y la suprarregulación de la ciclina D2 son más evidentes en TGTNS avanzados y se han propuesto como mecanismos decisivos en su génesis, reforzando la hipótesis de la existencia de un punto de ruptura en G1/S .

Los genes NME1 y NME2, que se tienen como supresores de la diseminación metastásica por su menor expresión en tumores en fase metastásica, se expresan de forma diferente entre los diversos tipos histológicos de los TGTNS. Ello puede que esté relacionado con el proceso de diferenciación de estos tumores.

### **2.1.5 METÁSTASIS**

La diseminación metastásica inicial de los TCG de testículo es hacia los ganglios retroperitoneales, debajo de los vasos renales. Los tumores del lado derecho drenan inicialmente a los ganglios interaortocavos, y los del lado izquierdo, a los ganglios para-aórticos. Los tumores del lado derecho tienen mayor diseminación contralateral. El orden de diseminación es, primero a los ganglios retroperitoneales; éstos drenan en la cisterna de Pecquet y de allí a los ganglios retrocraurales (30); estos drenan en el conducto torácico y por esta vía ocurre la diseminación a los ganglios mediastínicos posteriores y a los supraclaviculares izquierdos. El mediastino anterior no está involucrado

en esta diseminación. Otros sitios de metástasis son pulmón, hígado, huesos y cerebro. (30,31)

### **2.1.6 ESTUDIOS BIOANALÍTICOS: MARCADORES TUMORALES.**

Una de las características más importantes de los tumores germinales, es su capacidad para sintetizar y secretar determinadas sustancias que denominamos “marcadores tumorales”. Dichas sustancias son producidas por las células tumorales de determinados tipos histológicos y pueden ser detectadas y dosificadas mediante variadas técnicas de laboratorio cada vez más precisas.

Los marcadores tumorales son útiles tanto en el diagnóstico como en la estadificación y seguimiento de los tumores germinales. En la actualidad la  $\beta$ -HCG y la AFP siguen siendo los marcadores que más utilizados en los pacientes con tumor germinal, aunque con el desarrollo de diferentes técnicas moleculares, son numerosos los marcadores tumorales de utilidad potencial. (1-5)

### **2.1.7 ESTADIAJE:**

#### **- Clasificación TNM:(22)**

Sólo aplicable a tumor germinales testiculares. Incluye la determinación de la extensión de la enfermedad, niveles de marcadores tumorales (nadir de B-HCG, AFP y LDH) tras la orquiectomía (Categoría S) y afectación ganglionar regional incluyendo tamaño ganglionar.

## **Clasificación por Estadíos TNM del Cáncer testicular.**

---

pT- Tumor Primario.

pTx No se puede evaluar el tumor primario (si no se ha realizado la orquiectomía radical se asigna la categoría TX).

pT0 No hay evidencia de tumor primario (P Ej.: cicatriz histológica en testículo).

pTis Tumor testicular intratubular: Carcinoma in situ.

pT1 Tumor limitado al testículo y al epidídimo sin invasión vascular/linfática: puede invadir albugínea pero no la vaginal.

pT2 Tumor limitado al testículo y al epidídimo con invasión vascular/linfática o que se extiende más allá de la túnica albugínea con afectación de la túnica vaginal.

pT3 Invasión del cordón espermático con o sin invasión vascular/linfática.

pT4 Invasión escrotal con o sin invasión vascular/linfática.

PN- Ganglios linfáticos regionales.

PNx No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales.

pN0 No hay metástasis ganglionares regionales.

PN1 Metástasis en un ganglio de diámetro máximo menor o igual a 2 cm, y 5 o menos ganglios linfáticos positivos, ninguno de más de 2 cm de diámetro máximo.

pN2 Metástasis en un ganglio linfático de diámetro máximo mayor de 2 cm, pero menor o igual a 5 cm; o más de 5 ganglios positivos, ninguno mayor de 5 cm; o evidencia de extensión extranodal del tumor.

pN3 Metástasis en un ganglio linfático de diámetro máximo mayor de 5 cm.

pM- Metástasis a Distancia.

M0: sin evidencias

M1a: metástasis en ganglios no regionales o pulmonares

M1b: metástasis viscerales no pulmonares

S- Niveles séricos de marcadores tumorales.

Sx Determinación de marcadores no disponible o no llevada a cabo.

S0 Niveles de marcadores séricos dentro de los límites de la normalidad.

	LDH (U/L)		B-HCG (mIU/ml)		AFP (ng/ml)
S1	< 1,5xN <sup>a</sup>	y	< 5.000	y	< 1.000
S2	1.5 -10xN	o	5.000-50.000	o	1.000 - 10.000
S3	> 10xN <sup>a</sup>	o	> 50.000	o	>10.000

LDH=Lactato Deshidrogenasa; B-HCG=Beta gonadotropina coriónica humana; AFP= Alfa fetoproteína. <sup>a</sup> Indica el límite superior del valor normal de la determinación de LDH

### 2.1.8. Recaídas

Entre el 20% y el 30% de los pacientes con TCG avanzado recaen. En estos pacientes está indicado el uso de esquemas de quimioterapia de segunda línea como esquema vinblastina 0,11 mg/kg intravenoso días 1 y 2,

ifosfamida 1.200 mg/m<sup>2</sup> intravenoso días 1 a 5 y cisplatino 20 mg/m<sup>2</sup> intravenoso días 1 a 5, con uroprotección con mesna, cada 3 semanas (VeIP); o con esquema etopósido 75 mg/m<sup>2</sup> intravenoso días 1 a 5, ifosfamida 1.200 mg/m<sup>2</sup> intravenoso días 1 a 5 y cisplatino 20 mg/m<sup>2</sup> intravenoso días 1 a 5, con uroprotección con mesna, cada 3 semanas VIP cuatro ciclos, logrando tasas de respuesta completa, en seminoma, cercanas al 50% y en no seminomatoso, del 40% al 45%, pero con unas tasas, de nueva recaída altas del 70% al 85%, por lo que se plantea, en estos casos, el uso de quimioterapia a altas dosis (QAD). (4)

#### **2.1.9. FACTORES CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS PRONÓSTICOS DE RECIDIVA:**

Según Eddy S. Leman y Mark L. Gonzalzo (51) los factores histológicos de recidiva se agruparían de la siguiente manera, de acuerdo a la asociación significativamente encontrada:

- a) Seminomas:
  - a. Tamaño del tumor.
  - b. Invasión de la rete testis
- b) No seminomas:
  - a. Invasión vascular/linfovascular.
  - b. Histología predominante de carcinoma embrionario.
  - c. Ausencia de tumor del saco vitelino.
  - d. Compromiso del cordón espermático.

Los factores clínicos para recidivas estarían dados por los mismos que tienen implicancia pronóstica de sobrevida, para tumores metastásicos, y estos son los descritos por El Grupo Colaborativo Internacional para el Cáncer de Células Germinales (International Germ Cell Cancer Collaborative Group, IGCCCG) (20), donde a los tumores se les agrupa en tres categorías: Pronóstico bueno, intermedio y malo, de acuerdo a los niveles de marcadores tumorales (AFP, B-HCG y LDH), localización del tumor primario (testicular, retroperitoneal, mediastínicos y otros), sitio de las metástasis y de acuerdo al tipo histológico predominante (seminoma, no seminoma).

### **3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

#### **3.1. Problema**

¿Cuáles son los factores histológicos y clínicos asociados a recidivas en pacientes con neoplasias germinales testiculares diagnosticadas en el Hospital Base Carlos Alberto Segúin Escobedo – EsSalud, de Arequipa desde el 1ero de julio del 2014 al 30 de junio del 2017?

#### **3.2. Hipótesis**

Algunas características histológicas y clínicas son asociadas a recidivas en pacientes con neoplasias germinales testiculares diagnosticadas en el Hospital Base Carlos Alberto Segúin Escobedo – EsSalud, de Arequipa desde el 1ero de julio del 2014 al 30 de junio del 2017.

#### **3.3. VARIABLES**

Las variables dependiente como independientes se operacionalizarán de acuerdo al siguiente cuadro:

VARIABLES	INDICADOR	CATEGORÍA/ UNIDAD	CLASE	ESCALA
<b>Variables independientes</b>				
<b>Características clínicas</b>				
Edad	años	0-10 11-20 21-30 31-40 41-50 51-60 >60	Cuantitativa	Intervalo
Localización tumoral	Lugar o sitio corporal ,en el que ,clínica y/o imagenológicamente, se ubica la masa tumoral	Testicular (derecho, izquierdo) Retroperitoneal Pulmonar	Cualitativa	Nominal
Lugar de metástasis	Lugar o sitio corporal, en el que, clínica y/o imagenológicamente, se ubica(n) la(s) metástasis.	Retroperitoneo Cuello (supraclavicular) Pulmón Hígado Cerebro	Cualitativa	Nominal
Marcadores tumorales: Alfa feto proteína B-HCG HDL	Concentración de marcador tumoral medido en suero	Normal Elevado	Cualitativa	Nominal
Tratamiento recibido por el paciente	Tipo de tratamiento(s) recibido(s) por el paciente, consignado(s) en la historia clínica	Orquiectomía unilateral/bilateral Orquiectomía +	Cualitativa	Nominal



		disección ganglionar retroperitoneal Quimioterapia (sola/adyuvante) Radioterapia (sola/adyuvante)	Cualitativa	Nominal
<b>Características histológicas</b>				
	Tipo tumor germinal en el resultado del examen anatomopatológico	Seminoma No seminoma: Teratoma, T. del saco vitelino, Coriocarcinoma, Carcinoma embrionario.	Cualitativa	Nominal
	Tamaño tumoral primario	<4 cm >4 cm	Cuantitativa	Ordinal
	Focalidad tumoral	Unifocal multifocal	Cualitativa	Nominal
	Extensión tumoral macroscópica	Limitada al testículo Invasión a túnica vaginal Invasión del epidídimo Invasión del cordón espermático	Cualitativa	Nominal
	Márgenes/borde sección quirúrgica	Invasión del cordón espermático No invasión del cordón espermático	Cualitativa	Nominal

	Extensión tumoral microscópica	Rete testis Epidídimo Cordon espermático Túnica vaginalis	Cualitativa	Nominal
	Invasión linfovascular	Presente Ausente indeterminada	Cualitativa	Nominal
	Índice de proliferación Ki67	1-10% 10-20% 20-30% 30-40% 40-50% 50-60% 60-70% >70%	Cuantitativa	Intervalo
	Porcentaje de tumor que involucra el testículo	< 50% >50%	Cuantitativa	Intervalo
Variables dependientes				
Recidiva	Incremento de los marcadores tumorales y/o aparición-reaparición de hallazgos imagenológicos sugestivos de lesiones neoplásicas, en los pacientes que habían negativizado en controles anteriores.	Si No	Cualitativa	Nominal

## 4 OBJETIVOS

### 4.1. Objetivo general:

Determinar los factores histológicos y clínicos asociados a recidivas en neoplasias germinales testiculares en el Hospital Base Carlos Alberto Segúin Escobedo – EsSalud, de Arequipa desde el 1ero de julio del 2014 al 30 de junio del 2017.

### 4.2. Objetivos específicos:

- Determinar las características clínicas en neoplasias germinales testiculares diagnosticadas en el Hospital Base Carlos Alberto Segúin Escobedo – EsSalud, de Arequipa desde el 1ero de julio del 2014 al 30 de junio del 2017.
- Determinar las características histológicas en neoplasias germinales testiculares diagnosticadas en el Hospital Base Carlos Alberto Segúin Escobedo – EsSalud, de Arequipa desde el 1ero de julio del 2014 al 30 de junio del 2017.
- Determinar la asociación que existe entre las características clínicas e histológicas como factores para recidivas en neoplasias germinales testiculares diagnosticadas en el Hospital Base Carlos Alberto Segúin Escobedo – EsSalud, de Arequipa desde el 1ero de julio del 2014 al 30 de junio del 2017.

### **4.3. Tipo de estudio**

Según Altman D., es observacional, retrospectivo y longitudinal.

Según Canales y col., es de tipo asociativo.

### **4.4. Material y métodos**

#### **4.4.1. Población de estudio.**

- **Universo:**

Todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de neoplasia germinal testicular diagnosticados en el Hospital Base Carlos Alberto Seguín Escobedo – EsSalud, de Arequipa desde el 1ero de julio del 2014 al 30 de junio del 2017.

- **Muestra:**

Pacientes con informe anatomopatológico de neoplasia germinal testicular de acuerdo a los protocolos del Colegio Americano De Patólogos (CAP), diagnosticados en el Hospital Base Carlos Alberto Seguín Escobedo – EsSalud, de Arequipa desde el 1ero de julio del 2014 al 30 de junio del 2017.

#### **4.4.2. Criterios de inclusión y exclusión**

##### **4.4.2.1. Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de neoplasia germinal testicular.

##### **4.4.2.2. Criterios de exclusión**

- Pacientes con la historia clínica e informe anatomopatológico incompletos.

- Pacientes que ingresan al sistema del servicio de anatomía patológica por revisión de lámina y/o interconsulta.

#### **4.4.3. Instrumento**

La información para el presente trabajo, se procederá a recoger mediante el uso de una ficha de recolección de datos elaborada con fines exclusivos del presente estudio; donde estarán detalladas las variables a estudiar. (Anexo 1)

#### **4.4.4. Recolección, análisis e interpretación de datos**

##### **4.4.4.1. Recolección**

Se identificará los números de historia clínica de nuestra población de estudio de acuerdo al sistema informático del servicio de Anatomía Patológica Hospital Base Carlos Alberto Seguí Escobedo – EsSalud. Para el acceso a las historias clínicas se solicitará permiso a la dirección del hospital poniendo en conocimiento el presente proyecto de investigación así como los alcances del presente estudio. Una vez obtenido el permiso referido se procederá a la recolección de datos propiamente dicha mediante el uso (llenado) del instrumento antes señalado.

##### **4.4.4.2. Análisis e interpretación**

Luego de recoger los datos en las fichas, se procederá a la tabulación de los mismos en la Hoja de Cálculo Excel para Windows 2007.

Se construirán tablas de descripción de las variables y su comportamiento en los años de estudio.

Así mismo se usarán los siguientes procedimientos estadísticos.

- Para variables cualitativas se describirán en frecuencia absoluta (N) y frecuencia relativa (%).

- Para variables cuantitativas se describirán con medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (desviación estándar).
- Estadística de Kaplan y Meier para establecer el momento de recidiva.
- Para establecer la asociación: Chi cuadrado (X<sup>2</sup>) y análisis de regresión de Cox.

#### **4.4.5. Recursos**

##### **Recursos Humanos**

El autor

El Tutor

Personal colaborador del hospital.

##### **Recursos Materiales**

Ficha de recolección de datos

PC Intel dual core

Impresora y Material de impresión

Material de escritorio

##### **Recursos Informáticos**

Sistema operativo Windows XP

Procesador de texto Word 2007

Hoja de Cálculo Excel 2007

##### **Recursos Económicos**

Financiado por el autor

#### **4.4.6. Cronograma:**

Revisión Bibliográfica: 2 meses

Elaboración del Proyecto:	2 meses
Aprobación del proyecto de investigación:	7 días
Recolección de datos:	5 días
Procesamiento, análisis e interpretación de datos:	5 días
Elaboración del informe final:	5 días

## 5. Bibliografía

1. - [Guideline] Testicular Cancer Treatment. National Cancer Institute. Disponible:<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/testicular/HealthProfessional/page1>. Visto el 2016, 02,02.
2. - American Cancer Society. What are the key statistics about testicular cancer? Disponible:<http://www.cancer.org/cancer/testicularcancer/detailedguide/testicular-cancer-key-statistics>. Visto el 2016,02,02.
3. - Gilligan T., Testis cancer: Rare, but curable with prompt referral. Cleveland Clinic Journal Of Medicine Volume 74 - Number 11 November 2007; pp.817-825.
- 4.- Plazas R, Ávila A. Tumores de Células Germinales. Revista Colombiana de Cancerología2007.Volumen 6/ N° 1; 33-46.
5. - George J. Bosl, Robert J. Motzer, Testicular Germ-Cell Cancer N Engl J Med 1997; 337(19):1403.

6. - Guías de Práctica Oncológica. Clínica del Cáncer testicular. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).2013. Lima-Perú
7. - Rodríguez R. Diz y cols. Tumores testiculares. Evaluación de la experiencia durante 25 años en un hospital militar Servicio de Urología. Hospital Central de la Defensa. Madrid. Actas Urol Esp 2005; 29 (5): 457-464
8. - Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica Cáncer de Testículo en personas de 15 años y más. 1st Ed. Santiago: Minsal, 2005.
9. - Schwaner J. y cols. Cáncer testicular: estudio de extensión con TC de cuerpo entero. Revista Chilena de Radiología. Vol. 11 N° 4, año 2005; 193-200.
- 10.- Morales C. y cols. Cáncer testicular en servicio de urología. Experiencia Hospital Ramón Barros Luco. Revista Chilena de Urología Volumen 68 / N° 1 Año 2003
- 11.- Gorena, M. Cifuentes y cols. Perfil Clínico y Epidemiológico del Cáncer Testicular en la IX Región Servicio de Urología, Hospital Regional de Temuco, Internas de Medicina Universidad de la Frontera, Departamento de Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera Revista Chilena de Urología Volumen 68 / N 1 Año 2003 ,78-82
- 12.- Riveri R. y colaboradores., 10 Años de Cáncer de Testículo en la Provincia de Ñuble (1995 - 2004). Revista Chilena de Urología Volumen 71 / N° 3 Año 2006.



- 13.- Príncipe H. "Correlación Clínico Anatomopatológica de los Cánceres de Testiculares en el Hospital Dos De Mayo 1992- 2002". Tesis para optar el Título de Especialista en Urología. Lima-2003.
- 14.- Llana R. Cáncer de testículo en el Hospital Central de la Policía Nacional del Perú en los años 1990 -2001, Tesis para optar el Título de Especialista en Urología. Lima-2003.
15. Germà-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto et al .Patrones clínicos y resultados terapéuticos en 1.490 pacientes con tumores testiculares de células germinales: experiencia del grupo español de cáncer de células germinales (GG). *European Urology* 2002; 42: 553-563.
- 16.- Gerson R et al. Cáncer testicular: Seguimiento a 15 años. *Revista Médica Hospital General México*1999; 62 (1): 16-21
17. Germà-Lluch JR, García del Muro X, Galán M. Utilidad de los marcadores tumorales en el tratamiento de los tumores germinales. *Arch. Esp. de Urol.*, 53, 6 (460-468), 2000
- 18.- Roldán G.y cols., Secundarismo encefálico de tumores germinales no seminomatosos. Revisión a propósito de cinco casos clínicos. *Rev Med Uruguay* 2004; 20: 215-220
- 19.- Fernández Gómez JM, et al. Presentación clínica del cáncer germinal de testículo .*Arch Esp Urol* 2002; 55(8):915-922.
20. - International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J. Clin Oncol.* 1997; 15: 594 - 603.

21. - Schmoll H, Souchon R, Krege S, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European germ cell cancer consensus group (EGCCCG). *Annals of oncology*. 2004; 15: 1377-1399.
22. - Laguna MP, Klepp O, Horwich A, et al. Guidelines on testicular cancer. European Association of Urology, 2004.
- 23.- Germà-Lluch JR, Actualización en el tratamiento de los tumores Germinales testiculares. Sociedad Española de Oncología Médica. FMC. *Oncología*. Vol 1, Num 3. Nov 2006.
24. - Dourthe L, Ouachet M, Fizazi K, DrozJ. Les tumeurs germinales testiculaires. *Bull Cancer* 1998(1): 26-39.
- 25.- Dawson B. y Trapp R. *Bioestadística Médica*. 3ra Edición. El Manual Moderno. 2002.
- 26.-Pita Fernández, S. Análisis de supervivencia. A Coruña (España) *Cad Aten Primaria* 1995; 2: 130-135.
27. – Reporte de cáncer hospitalario 2000-2001. Región de Salud Arequipa. Hospital Goyeneche Departamento de Oncología y Radioterapia. Registro de Cáncer Hospitalario 1ra Ed. Arequipa 2002
- 28.- Registro de cáncer poblacional de Arequipa 2002-2003. Ministerio de salud Región de Salud Arequipa 1ra Ed. 2006
29. - Eid H, Gulyás M, Géczi L et al. Expression of bcl-2 intesticular carcinoma: Correlation with tumor progression and MDR1/Pgp. *Cancer*1998; 83:331-336

30. - Ray B, Hajdu SI, Whitmore WF. Distribution of retroperitoneal lymph node metastases in testicular germinal tumors. *Cancer* 1974;33:340-348.
31. Donohue JP, Zachary JM, Maynard BR. Distribution of nodal metastases in nonseminomatous testis cancer. *J Urol* 1982; 128:315-320.
- 32.- Rubio J. y cols. Biología molecular en el cáncer de testículo. Servicio de Urología. *Arch. Esp. de Urol.*, 53, 6 (565-570), 2000
33. - Ferran A. Claves morfológicas para la interpretación de la biología de los tumores germinales del testículo. *Arch. Esp. de Urol.*, 53, 6 (407-421), 2000.
34. - Naggar, A.K.; y cols. "DNA ploidy in testicular germ cell neoplasms. Histogenetic and clinical implications." *Am. J. Surg. Pathol.*, 16: 611, 1992.
35. - Strohmeyer, T.; y cols. "Expression of the hst-1 and c-kit proto-oncogenes in human testicular germ cell tumors." *Cancer Res.*, 51: 1811, 1991.
36. - Bokemeyer, C.; y cols. "Expression of stem-cell factor and its receptor c-kit protein in normal testicular tissue and malignant germ-cell tumors." *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 122: 301, 1996.
37. - Strohmeyer, D.; y cols. "Analysis of the DDC tumor suppressor gene in testicular germ cell tumors: mutations and loss of expression." *J. Urol.*, 157: 1973, 1997.
38. - Bosl G, Sheinfeld J, Bajorin D, Motzer R. Cancer of the testis. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincot-Raven, 5th ed. 1997: 1397-425.

39. - Loehrer P. et al. Testicular cancer. Cancer Management: a Multidisciplinary Approach. 2003. pp. 407-428.
40. - Adrianzón L. y colaboradores. Cáncer de testículo. Revista Peruana de Radiología, 1998; 2(3):1-3
41. - Alarco R. y colaboradores. Reporte de un caso de cáncer de testículo con metástasis inguinal. Revista de Investigación Oncológica, Lima-Perú. 2015.5(1):19.20
42. - Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Lima; 2014.
43. - College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with malignant germ cell and sex cord-stromal tumors of the testis - 2013. Disponible en: [www.cap.org](http://www.cap.org)
44. - Albers y colaboradores. Cáncer de Testículo. Eur Urol 2008; 53(3):478-96,497-513.
45. – Detti B. y cols. Recidiva tardía de seminoma testicular en estadio la los 11 años: tratamiento satisfactorio con quimioterapia sola. Actas Urol. Esp. 2010; 34(1):116-126
46. - Warde P, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: A pooled analysis. J. Clin Oncol. 2002; 20: 4448–52.
47. - Albers P. et al. Guidelines on Testicular Cancer. European Association of Urology 2015. Disponible en <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.

48. - Fossa SD, et al. How safe is surveillance in patients with histologically low-risk non-seminomatous testicular cancer in a geographically extended country with limited computerized tomographic resources? *Br. J. Cancer.* 1994; 70:1156–60.
49. - Alexandre J, et al. Stage I non-seminomatous germ-cell tumours of the testis: Identification of a subgroup of patients with a very low risk of relapse. *Eur J Cancer.* 2001; 37: 576 – 82.
50. - Atsu N, et al. A novel surveillance protocol for stage I nonseminomatous germ cell testicular tumours. *BJU Int.* 2003; 92:32–5
51. - Leman E. and Gonzalgo, M. Prognostic features and markers for testicular cancer management. *Indian J Urol.* 2010 Jan-Mar; 26(1): 76–81.

**ANEXOS:**

**FICHA DE RECOLECCION DE DATOS**

**N de HC:**.....

**Nombre:**.....

**Edad:**.....

**Dirección:**.....

**Fecha de diagnóstico:**.....

**Diagnóstico histopatológico:**

- Seminoma
- Coriocarcinoma
- Carcinoma embrionario
- Teratoma
- T. del saco vitelino
- T. de células mixtas

**Tumor primario:**

- Testicular
- Retroperitoneal
- Pulmonar
- Otros.....

<b>Marcadores serológicos pre-tratamiento(s)</b>						
	<b>Valor</b>	<b>fecha</b>	<b>Valor</b>	<b>fecha</b>	<b>Valor</b>	<b>fecha</b>
<b>AFP</b>						
<b>BHCG</b>						
<b>DHL</b>						

**Lugar de metástasis:**

- Cuello -supraclavicular
- Retroperitoneo
- Pulmón
- Hígado
- Cerebro
- Otros:.....

**Tamaño de la metástasis:**

- Menor de 2 cm.
- 2-5 cm.
- Mayor de 5 cm.

**Tratamiento recibido, y fecha de inicio de los mismos:**

- Orquiectomía unilateral/bilateral
- Orquiectomía + disección ganglionar retroperitoneal
- Quimioterapia (sola/adyuvante)
- Radioterapia (sola/adyuvante)

**Recidiva documentada en historia clínica en consultas médicas de control**

**(fecha):** Si (fecha).....No.....

**Último(s) control(es) imagenológico (s) (resultado y fecha):**

Ultrasonografía:.....

Tomografía computarizada:.....

<b>Marcadores serológicos pre-tratamiento(s)</b>						
	<b>Valor</b>	<b>fecha</b>	<b>Valor</b>	<b>fecha</b>	<b>Valor</b>	<b>fecha</b>
<b>AFP</b>						
<b>BHCG</b>						
<b>DHL</b>						

**Características histológicas:**

Tamaño tumoral primario	<input type="radio"/> <4 cm <input type="radio"/> >4 cm
Focalidad tumoral	<input type="radio"/> Unifocal <input type="radio"/> multifocal
Extensión tumoral macroscópica	<input type="radio"/> Limitada al testículo <input type="radio"/> Invasión a túnica vaginal <input type="radio"/> Invasión del epidídimo <input type="radio"/> Invasión del cordón espermático



Márgenes/borde de sección quirúrgica	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Invasión del cordón espermático</li> <li>○ No invasión del cordón espermático</li> </ul>
Extensión tumoral microscópica	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rete testis</li> <li>○ Epidídimo</li> <li>○ Cordón espermático</li> <li>○ Túnica vaginalis</li> </ul>
Invasión linfo-vascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Presente</li> <li>○ Ausente</li> <li>○ indeterminada</li> </ul>
Índice de proliferación Ki67	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1-10%</li> <li>○ 10-20%</li> <li>○ 20-30%</li> <li>○ 30-40%</li> <li>○ 40-50%</li> <li>○ 50-60%</li> <li>○ 60-70%</li> <li>○ &gt;70%</li> </ul>
Porcentaje de tumor que involucra el testículo	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ &lt; 50%</li> <li>○ &gt;50%</li> </ul>